

Hälsoekonomisk effektanalys

*av forskning inom programmet
Innovationer för framtidens hälsa*

T ERIKSSON, K ROBACK, M LUNDQVIST, LÅ LEVIN & P CARLSSON

Titel: Hälsoekonomisk effektanalys - av forskning inom programmet *Innovationer för framtidens hälsa*
Författare: T Eriksson, K Roback, M Lundqvist, LÅ Levin & P Carlsson - – Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi, IMH, Linköpings universitet
Serie: VINNOVA Analys VA 2014:06
ISBN: 978-91-87537-17-2
ISSN: 1651-355X
Utgiven: Juli 2014
Utgivare: VINNOVA - Verket för Innovationssystem/Swedish Governmental Agency for Innovation Systems

VINNOVA stärker Sveriges innovationskraft för hållbar tillväxt och samhällsnytta

VINNOVA är Sveriges innovationsmyndighet. Vår uppgift är att främja hållbar tillväxt genom att förbättra förutsättningarna för innovation och att finansiera behovsmotiverad forskning.

VINNOVAs vision är att Sverige ska vara ett globalt ledande forsknings- och innovationsland som är attraktivt att investera och bedriva verksamhet i. Vi främjar samverkan mellan företag, universitet och högskolor, forskningsinstitut och offentlig verksamhet. Det gör vi genom att stimulera ökat nyttiggörande av forskning, investera långsiktigt i starka forsknings- och innovationsmiljöer och genom att utveckla katalyserande mötesplatser. VINNOVAs verksamhet är även inriktad på att stärka internationell samverkan. Vi fäster stor vikt vid att samspela med andra forskningsfinansiärer och innovationsfrämjande organisationer för större effekt.

Varje år investerar VINNOVA ca 2,7 miljarder kronor i olika insatser. VINNOVA är en statlig myndighet under Näringsdepartementet och nationell kontaktmyndighet för EU:s ramprogram för forskning och utveckling. Vi är också regeringens expertmyndighet inom det innovationspolitiska området. VINNOVA bildades 1 januari 2001. Vi är drygt 200 personer och har kontor i Stockholm och Bryssel. Generaldirektör är Charlotte Brogren.

I publikationsserien **VINNOVA Analys** publiceras studier, analyser, utredningar och utvärderingar som tagits fram inom eller på uppdrag av VINNOVAs avdelning Verksamhetsutveckling.

I VINNOVAs publikationsserier redovisar bland andra forskare, utredare och analytiker sina projekt. Publiceringen innebär inte att VINNOVA tar ställning till framförda åsikter, slutsatser och resultat. Undantag är publikationsserien VINNOVA Information där återgivande av VINNOVAs synpunkter och ställningstaganden kan förekomma.

VINNOVAs publikationer finns att beställa, läsa och ladda ner via www.vinnova.se. Tryckta utgåvor av VINNOVA Analys och Rapport säljs via Fritzes, www.fritzes.se, tel 08-598 191 90, fax 08-598 191 91 eller order.fritzes@nj.se

VINNOVA's publications are published at www.vinnova.se

Hälsoekonomisk effektanalys

*av forskning inom programmet
Innovation för framtidens hälsa*

T ERIKSSON, K ROBACK, M LUNDQVIST, LÅ LEVIN & P CARLSSON
– CENTRUM FÖR UTVÄRDERING AV MEDICINSK TEKNOLOGI, IMH,
LINKÖPINGS UNIVERSITET

Innehållsförteckning

Förord	5
Sammanfattning	6
1 Bakgrund	8
1.1 Innovationer för framtidens hälsa	9
2 Metod och material	10
2.1 Datainsamling	10
2.2 Klassificering av projektens progress och resultat	11
2.3 Hälsoekonomiska utvärderingar	12
2.3.1 Kostnader	12
2.3.2 Effekter	13
3 Resultat – Innovationer för framtidens hälsa	14
3.1 Fallbeskrivningar	14
Fall 1: Ny immunologisk terapi och diagnostik vid hjärtsjukdom (2009-00164)	14
Fall 2: Ny selenbaserad PET-teknologi för funktionell cancerdiagnostik (2009-00179)	16
Fall 3: Trigger av programmerad celldöd: en mekanism för utveckling av nya antibiotika (2009-00184)	16
Fall 4: Lamininmatrix – Operativsystem för stamcellsodling, celldifferentiering och human cellterapi (2009-00185)	18
Fall 5: Inflammation och angiogenes; ny behandlingsstrategi (2009-00189)	19
Fall 6: En ny implanterbar hörapparat (2009-00190)	21
Fall 7: TeleCoach – automatiserat telefonstöd i psykiatri med fokus på alkohol (2009-00192)	22
Fall 8: Multifunktionella Nanoprober för Medicinsk Avbildning (2009-00194)	23
Fall 9: Riskminder – ett visualiseringsprogram för gen-miljö interaktioner (2009-00202)	25
Fall 10: Framtida produktion av insulin – optimala stödstrukturer för tillväxt av funktionella Langerhanska öar (2009-00208)	26
Fall 11: Tillväxt och utveckling med modersmjölksersättning (TUMME-studien) (2009-00209)	28
Fall 12: Naturliga antikroppar mot fosforylkolin: riskmarkör och immunologisk behandling mot hjärtsjukdom och Alzheimers sjukdom (2009-00217)	29
Fall 13: Ökad livskvalitet och hälsa hos prematurfödda barn – diagnostik, prevention och behandling av synhotande retinopati (2009-00221)	31
Fall 14: System för utvärdering, rekonditionering och förvaring av lungor inför transplantation (2009-00222)	33
Fall 15: Diagnostik och behandling av fetma respektive diabetes typ 2 orsakad av virus (2009-00223)	34
Fall 16: Nytt koncept och ny teknik för rening av luft från virus, andra nanopartiklar och molekyler (2009-00224)	36
Fall 17: Nanomaterial för stamcellsdelning, migrering och differentiering till neuronal fenotyper (2009-00227)	37
Fall 18: Fotonräknande detektor för användning i mammografisystem med möjlighet att skapa tredimensionella bilder (2010-00495)	38
Fall 19: Global Proteome Survey: Produktion av CIMS-antikroppar för att analysera proteomet (2009-01409)	38

3.2	Processresultat	39
3.3	Uppnådda effekter	40
4	Långtidsuppföljning av sju projekt inom medicinsk teknik från 2008 års effektanalys	42
4.1	Material och resultat från 2008 års effektanalys	42
4.2	Val av fallstudier i långtidsuppföljningen	43
4.3	Fallbeskrivningar	44
	Fall 1 långtidsuppföljning - Diagnos av neurodegenerativa sjukdomar/hjärnskador	44
	Fall 2 långtidsuppföljning - Flödes- och trycksensor baserad på mikromekanik i kisel	44
	Fall 3 långtidsuppföljning - Optisk teknik för blodflödesregistrering	47
	Fall 4 långtidsuppföljning - Stereotaktisk kirurgi och intracerebral guidning	48
	Fall 5 långtidsuppföljning - Lab-on-a-chip och mikrosystem	48
	Fall 6 långtidsuppföljning - Benförankrad hörapparat, BAHA	49
	Fall 7 långtidsuppföljning - ST-analys för övervakning av förlossningar	52
4.4	Summering av långtidsuppföljningen	53
5	Diskussion	54
5.1	Innovationsprocess och uppnådda effekter	55
5.2	Uppföljningsintervjuer	55
	5.2.1 Betydelsen av VINNOVAs stöd för projekten	55
	5.2.2 Forskningens strukturella möjligheter och problem	56
5.3	Innovationer för framtidens hälsa	57
5.4	Slutsatser	57
	Bilaga 1 – Fördjupat resonemang kring hälsoekonomiska aspekter	59
	Fall 13: Ökad livskvalitet och hälsa hos prematurfödda barn	59
	Dagens screeningmetod	59
	Population	59
	WINROP som screeningverktyg	60
	Sensitivitet och specificitet	60
	Hälsoeffekter	62
	Kostnadseffekter	62
	Slutsats	63
	Bilaga 2 – Fördjupat resonemang kring hälsoekonomiska aspekter	64
	Fall 14: Organ Transplantation System (2009-00222)	64
	Intervention	65
	Kostnadsintäktsanalys	66
	Population	67
	Kostnader	68
	Hälsoeffekter	68
	Värdet av hälsa	69
	Kostnadseffektivitetsstudier av lungtransplantation	69
	Resultat	69
	Slutsats	71
	Bilaga 3 – Intervjumall	72
	Referenser och källor	76

Förord

VINNOVAs effekttanalyser syftar till att värdera och förstå effekter av VINNOVAs verksamhet på hållbar tillväxt, samhällsnytta och utvecklingen av innovationssystem. VINNOVA genomför årligen minst två effekttanalyser av myndighetens insatser.

Investeringar i forskning, utveckling och innovation är helt avgörande för långsiktigt hållbar ekonomisk tillväxt, jobbskapande och för att lösa samhällsutmaningar. Effekter av investeringar i forskning, utveckling och innovation på tillväxt och samhällsnytta materialiseras dock vanligtvis först flera år efter de gjorda investeringarna. Inte sällan kan det ta så lång tid som tio år eller mer, innan dessa effekter utvecklats till fullo.

Mot denna bakgrund är det ofta förenat med betydande svårigheter att exakt mäta och isolera effekter av sådana investeringar från andra faktorer i ekonomi och samhälle som över tiden påverkar tillväxt, sysselsättning och samhällsutmaningar. Samtidigt är effekttanalyser nödvändiga för att förstå hur policyinsatser påverkar innovationssystemens funktionssätt och därmed förstå policyinsatsernas effekter.

Med effekttanalyser som grund kan innovationspolitiken utvecklas. För VINNOVAs del är huvudsyftet att utveckla de egna satsningarna ifråga om effekter och effektivitet, baserat på ett kontinuerligt lärande från tidigare satsningar. En förutsättning för sådant lärande är att effekttanalyserna tar ett långsiktigt och brett perspektiv på de insatser som analyseras. Vad som är det mest relevanta tidsperspektivet och den lämpligaste områdesavgränsningen beror på den typ av policyinsatser som ska analyseras.

Denna effekttanalys adresserar VINNOVAs program "Innovationer för framtidens hälsa". Programmet syftar till att nyttiggöra svensk livsvetenskaplig forskning och innovation i form av produkter, tjänster och processer. Effekttanalysen avser 19 avslutade projekt från den första utlysningen inom programmet som genomfördes år 2008. Projekten täcker områdena diagnostik, läkemedel, hälsobefrämjande livsmedel, bioteknik samt medicinsk teknik.

Analysen har utförts på uppdrag av VINNOVA av Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi vid Linköpings universitet. Kontaktperson på VINNOVA har varit Kenth Hermansson.

VINNOVA i juli 2014

Charlotte Brogren
Generaldirektör

Göran Marklund
Stf GD externa frågor
Direktör & Avdelningschef Verksamhetsutveckling

Sammanfattning

Det övergripande syftet i denna rapport är att undersöka vad de forskningsprojekt som erhållit medel från VINNOVA har resulterat i och om resultaten har omsatts i praktiken inom hälso- och sjukvården eller kommersiellt, men också att beräkna hälsoekonomiska effekter när det är möjligt. När det gäller programmet Innovationer för framtidens hälsa inkluderades de projekt som erhållit medel från VINNOVA mellan åren 2009 och 2013 och som avslutats fram till augusti 2013. Dessa uppgick till 19 stycken och spänner över ett brett spektra av medicinska och hälsorelaterade tillämpningsområden och befinner sig i olika faser i forskningen. Projekten representerar en blandning av tillämpad forskning och forskning på en mer grundläggande nivå.

Projektens utveckling har analyserats utifrån en innovations- och spridningsprocess, om det finns visade hälsoeffekter och hälsoekonomiska effekter analyseras även dessa. Alla projekt, med undantag från ett, har genererat minst en produkt. Fyra forskningsprojekt har genererat två produkter, därför har totalt 23 produkter klassificerats. Projektens innovationsprocess har analyserats utifrån en innovationstrappa bestående av sju steg. Typvärdet för projektens förflyttning uppgår till ett steg, totalt har nio projekt förflyttat sig ett steg. Det därefter mest frekventa värdet är två steg, totalt åtta projekt har förflyttat sig två steg. Den största förflyttningen var fem steg, från steg ett till steg sex. Utfallet för projektens spridningsprocess gällande hälsoekonomiska effekter beskrivs nedan:

- Två projekt har resulterat i en etablerad produkt med avläsbara hälsoeffekter. (A)
- Tre projekt har resulterat i en produkt som befinner sig i en tidig spridningsfas i hälso- och sjukvården. (C)
- Tio projekt har resulterat i en produkt som hittills endast använts i forskningssyfte eller för forskningsändamål. (D)
- Sex projekt har resulterat i kunskaper som med stor sannolikhet kan vidareförädlas till en produkt. (E)
- Två projekt har resulterat i kunskaper som har öppnat upp för vidare/fördjupad forskning. (F)

Inget av de studerade projekten har klassificerats i kategori B eller G, dvs. forskning som lett till en etablerad produkt men utan hälsoeffekter respektive forskning som inte bidragit till en produkt eller kunskaper som kommer att leda till en produkt. Majoriteten av projekten har resulterat i en produkt som hittills endast använts i forskningssyfte för forskningsändamål eller en färdig produkt avsedd att användas endast för forskningsändamål.

Hälsoekonomiska analyser genomfördes på grundval av de två projekt som genererat hälsoeffekter. Uppskattningen av hälsoekonomisk effekt bör tolkas med försiktighet då beräkningarna är baserade på antaganden med många osäkerheter.

- Screeningsinstrumentet WINROP är ett datorprogram som avgör vilka nyfödda barn som ligger i riskzonen för att utveckla ögonsjukdomen prematuritetsretinopati (ROP). En fördel med metoden är att, för barnen, besvärande ögonundersökningar kan undvikas. Baserat på

antalet för tidigt födda barn år 2012, skulle även en kostnadsbesparing på cirka 2,6 miljoner kronor per år kunna åstadkommas.

- Lungtransplantationssystemet Vivoline LS1 används för att utvärdera, rekonditionera och förvara lungor inför en transplantation. Systemet möjliggör att fler lungor kan bli tillgängliga för transplantation. Uträkningar pekar på att Vivoline LS1 skulle kunna generera en samhällsvinst på mellan 9 och 51 miljoner kronor per år. Osäkerheten i beräkningen beror på stora variationer i kostnader för en lungtransplantation vilken kan bero på komplexiteten i processen.

Vidare gjordes en långtidsuppföljning av sju projekt som bedömdes lovande i en tidigare effektanalys från 2009. Ingen av de inkluderade teknologierna hade avvecklats och de flesta hade genomgått en teknisk och marknadsmässig utveckling. Ett projekt fick vid uppföljningen klass A istället för B.

Analysen visar att det går att härleda forskningens effekter och att effekterna blir tydligare med tiden. Uppföljningen av de avslutade projekten inom programmet Innovationer för framtidens hälsa visar en viss måluppfyllelse av programmets kortsiktiga mål och det ser lovande ut även för de långsiktiga.

Slutsatser

- Sjutton av de nitton projekten i programmet Innovationer för framtidens hälsa har efter kort tid utvecklats positivt utifrån ett innovationsperspektiv.
- Tio projekt har resulterat i en eller flera produkter som hittills använts i forskningssyfte dvs. produkterna är fortfarande föremål för kliniska prövningar eller är enbart avsedda att användas för forskningsändamål.
- Två projekt har visat hälsoekonomiska effekter.
- Finansieringen från VINNOVA upplevdes ha haft stor betydelse för projekten.
- I långtidsuppföljningen av projekt som tidigare erhållit medel från VINNOVA och NUTEK har projekten utvecklats vidare sedan den tidigare uppföljningen och det finns exempel på hälsoekonomiska effekter.
- Det är fördelaktigt att beskriva forskningsprojekten utifrån både ett effekt- och innovationsprocessperspektiv.
- Ett bättre stöd för kommersialisering och implementering efterlyses.

1 Bakgrund

Hälsoutvecklingen i samhället har påverkats i positiv riktning av nya medicinska teknologier i hälso- och sjukvården. Merparten av dessa nya teknologier utvecklas i andra länder, men det finns ett stort värde för ett litet land som Sverige att bedriva egen medicinsk forskning både för hälso- och sjukvården och näringspolitiskt då det stärker Sveriges konkurrenskraft. För att behålla konkurrenskraften i framtiden måste det investeras i utbildning, innovation, produkt- och tjänsteutveckling men även i etablering av små till medelstora företag. [2] För att kunna utforma en framgångsrik innovations- och forskningsstrategi bör resultaten av tidigare forskningsfinansiering och andra stödåtgärder analyseras.

VINNOVA (Verket för innovationssystem) initierar effektanalyser inom områden där VINNOVA finansierat forskning och utveckling. Avsikten är att studera effekter av statlig forskningsfinansiering inom akademi, näringsliv och offentlig sektor. Sådana effektstudier innehåller dock många metodologiska utmaningar. En är att effekter oftast kan avläsas först lång tid efter att de program som projekten finansierats genom har avslutats. Vidare kan det vara svårt att isolera effekten av enskilda finansieringar. Sådana svårigheter bör dock inte förhindra att effektanalyser genomförs då resultaten, även om osäkra, ändå kan indikera om effekterna exempelvis är positiva eller negativa.

På uppdrag av VINNOVA utförde Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi (CMT) en effektanalys år 2009 med fokus på hälsoekonomiska effekter. I denna undersöktes förutsättningarna för en granskning av hälso- och samhällsekonomiska effekter och en lämplig metod, för att kartlägga hur långt projekten nått i innovationsprocessen och analysera eventuella avläsbara effekter, utarbetades. Arbetet avrapporterades 2009. [3] Metoden som då utvecklades har använts även i denna rapport och beskrivs i kapitel 2.

I denna rapport redovisas en uppföljning och effektanalys av projekt inom VINNOVAs program Innovationer för framtidens hälsa. Vidare genomförs även en långtidsuppföljning av ett urval av de projekt som ingick i effektanalysen från 2009.

Det övergripande syftet i denna rapport är att undersöka vad de forskningsprojekt som erhållit medel från VINNOVA har resulterat i och om resultaten omsatts i praktiken inom hälso- och sjukvården eller kommersiellt, men också att beräkna hälsoekonomiska effekter när det är möjligt och då med Sverige som utgångspunkt. När det gäller programmet Innovationer för framtidens hälsa inkluderades de projekt, som erhållit medel från VINNOVA mellan åren 2009 och 2013 och som avslutats fram till augusti 2013. Dessa uppgick till 19 stycken. De projekt i programmet som erhållit medel spänner över ett brett spektra av medicinska och hälso-relaterade tillämpningsområden och befinner sig i olika faser i forskningen. Projekten representerar en blandning av tillämpad forskning och forskning på en mer grundläggande nivå.

I långtidsuppföljningen utgår vi från den tidigare effektanalysen från 2009 och har valt att endast inkludera ett mindre antal projekt som då såg lovande ut. För båda delarna var syftet att

beskriva eventuella avläsbara hälsoekonomiska effekter av de studerade projektens resultat. De effekter som inkluderats är:

- Hälsoekonomiska effekter till följd av förbättrad hälsa. Detta innebär att forskningen ska ha bidragit till utvecklingen av en produkt eller procedur med dokumenterad effekt på överlevnad eller livskvalitet. För att uppnå detta krävs att produkten har nått en viss rutinmässig användning i sjukvården/samhället.
- Hälsoekonomiska effekter på grund av förbättringar i hälso- och sjukvårdens arbetsprocesser och organisation. Forskningen ska ha bidragit till en effektivare sjukvård eller en upplevd förbättring av sjukvårdens arbetsprocesser och/eller miljö.

För att det ska vara möjligt att identifiera och beräkna värdet av dessa effekter krävs att projekten nått så pass långt att det finns produkter/metoder som fått praktisk användning. Med tanke på den relativt korta tid som förflutit sedan projektens finansiering inom programmet avslutades, kan man förvänta sig att ett mindre antal projekt resulterat i avläsbara effekter. Därför är det nödvändigt att ta reda på i vilken fas som samtliga projekt inom ett program befinner sig, vid projektstart samt projektslut, för att kunna bilda sig en uppfattning om effekten av hela programmet.

1.1 Innovationer för framtidens hälsa

Det främsta syftet med VINNOVAs program Innovationer för framtidens hälsa är att stärka behovs- och innovationsfokus inom den vetenskapliga forskningen, skapa framgångsrika exportföretag inom hälsosektorn i Sverige samt att på sikt leda till ökad livskvalitet och hälsa i befolkningen. På kort sikt är målen med programmet följande [4]:

- Att fler grundläggande forskningsprojekt utvecklas utifrån behov med inriktning mot innovationer inom hälsoområdet.
- Starkare koppling mellan behov, forskning och innovation.
- Ökat kunskapsutbyte mellan olika discipliner.
- Stärkt konkurrenskraft hos små till medelstora företag (SMF) inom hälsoområdet i Sverige genom snabbare utveckling av innovationsprojekt.

2 Metod och material

Vårt primära uppdrag från VINNOVA var att utvärdera de 19 slutrapporterade projekten från programmet Innovationer för framtidens hälsa samt att genomföra en hälsoekonomisk analys av de projekt som har genererat avläsbara hälsoeffekter. För att en hälsoekonomisk analys ska vara möjlig krävs det att produkten har använts i praktiken och att det finns någon form av dokumenterad effekt.

Utöver de 19 projekten i programmet Innovationer för framtidens hälsa, har även sju projekt från den tidigare undersökningen följts upp. Syftet med detta var att undersöka vad som hänt med projekt som i den tidigare uppföljningen föreföll ha kommit långt, eller bedömdes ha potential att ha kommit långt, i innovationsprocessen (denna del rapporteras i kapitel 4). Arbetsprocessen för rapporten såg ut som följande:

- 1 *Datamaterial:* Från VINNOVA fick vi tillgång till slutenkäter, projektansökningar, delrapporter samt slutrapporter. Dessa lästes igenom för att få en inblick i de olika projekten och för att utforma ett lämpligt intervjuunderlag.
- 2 *Telefonintervjuer:* Personer med god inblick i de olika forskningsprojekten har intervjuats för att få material till fallbeskrivningarna och klassificeringen. Informationen har kompletterats med databassökningar och litteraturstudier.
- 3 *Fallbeskrivningar:* Beskrivningar har gjorts utifrån var projekten befann sig när anslaget tilldelades samt vid tidpunkten för uppföljning, därefter har de klassificerats med avseende på vilket steg i innovationsprocessen de hänförts till vid respektive tidpunkt och identifierade hälsoeffekter.
- 4 *Hälsoekonomiska analyser:* Effekter/nytta har skattats för två av projekten. Hälsoekonomiska metoder har använts för att värdera nyttan av de produkter som kommit ut av forskningen.
- 5 *Långtidsuppföljning:* Redovisning av de sju projekt som bedömdes särskilt lovande i den tidigare effektanalysen. En redogörelse för hälsoekonomiska effekter görs i två av fallen.
- 6 *Övergripande diskussion:* Slutligen förs en diskussion om programmets betydelse för forskningen samt vilka effekter som uppstått som följd.

2.1 Datainsamling

Datainsamling har skett via telefonintervjuer med nyckelpersoner, sökningar i bibliografiska databaser, projektens rapporteringsunderlag till VINNOVA samt generella sökningar på internet relaterat till projekten. Innan vi tog kontakt med projektledarna för de olika projekten läste vi igenom ansökningar och slutrapporter (de som lämnats in) för att skaffa oss en förståelse av projektet och dess utveckling.

I de flesta fall gjordes intervjun med projektledaren, som också tillhörde den aktuella forskargruppen. Frågor i intervjuerna har ställts via ett semistrukturerat frågeformulär, där respondenterna ombetts att berätta fritt om sina erfarenheter, men samtidigt letts in på vissa frågeställningar med relevans för studien. Intervjumallen finns bifogad i bilaga 3. De frågor som ställts kan delas in i tre områden:

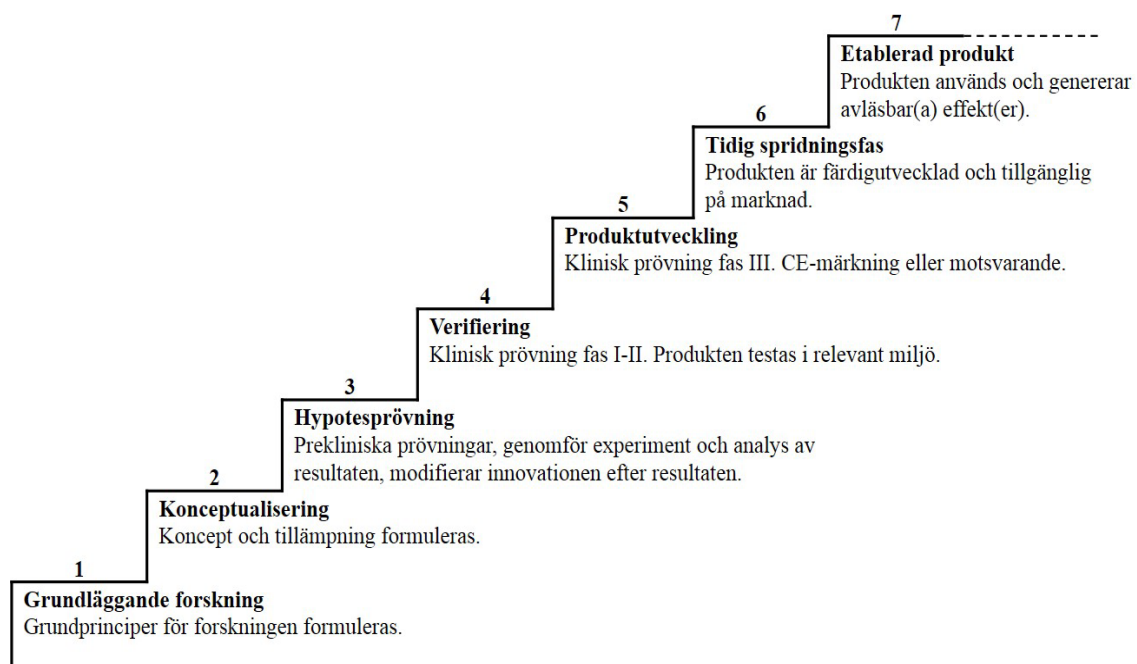
- 1 Resultat - Hur långt har forskargruppen kommit inom sitt forskningsområde? Vi har frågat efter viktiga resultat, både sådana som lett till tillämpningar och resultat som kan betecknas som ny kunskap. Vi frågade också i vilken fas forskargruppen befann sig med sitt projekt innan anslaget tilldelades.
- 2 Spridning - Hur har resultaten omsatts i praktisk tillämpning? Frågor har ställts om produktutveckling, företagsbildningar och användning av en eventuell färdig produkt i hälso- och sjukvården, men även om resultat förts över till annan forskning. Vi har också försökt bilda oss en uppfattning om spridningsgrad för produkter som kommit ut på marknaden.
- 3 VINNOVAs stöd - Här har vi frågat om vilken betydelse anslaget från VINNOVA har haft.

Intervjupersonerna kontaktades via e-post där vi redogjorde för vårt uppdrag och frågade om det fanns möjlighet för en telefonintervju. De flesta svarade inom utsatt tid och majoriteten av telefonintervjuerna (alla utom två) genomfördes mellan september och december år 2013. Representanter från alla projekten har intervjuats. Under intervjuerna fördes anteckningar vilka renskrevs efteråt i anslutning till intervjun. Intervjuerna och annan dokumentation har sedan legat till grund för de fallbeskrivningar som presenteras senare i rapporten. Preliminära fallbeskrivningar skickades till respektive respondent, som ombetts att korrigera eventuella felaktigheter och bidra med klarlägganden.

2.2 Klassificering av projektens progress och resultat

Vi har använt två olika sätt att klassificera projekten. För att beskriva progress utifrån en innovationsprocess har projekten klassificerats utifrån en modifierad version av en så kallad Technological Readiness Level-trappa (TRL-trappa). Utifrån amerikanska NASAs TRL-trappor [5] samt en svensk version framtagen av Volvo Areo har vi skapat en version som passar vårt syfte och den typ av innovationsprocesser som behandlas i denna studie, denna benämns i fortsättningen innovationstrappa och illustreras i figur 1.

Figur 1 Innovationsprocessens olika steg utifrån modifierad TRL-trappa (innovationstrappan)



Syftet med vår klassificering av projekten enligt TRL-trappan är att beskriva förflyttningar mellan olika steg i innovationsprocessen från projektstart fram till dess att uppföljningsintervjun genomfördes.

Det andra sättet vi använt för att klassificera projekten är utifrån utfallet ur ett hälsoeffektperspektiv. Klassifikationssystemet användes i den tidigare rapporten till VINNOVA [3] från 2009 och projekten klassificerades då från A till F. I denna rapport har ytterligare en kategorinivå lagts till då vi bedömt att det fattats en nivå mellan dåvarande E och F. Därför sträcker sig det nya klassificeringssystemet från A till G och beskrivs i tabell 1.

Tabell 1 Kriterier för klassificering av projekten utifrån uppnådda hälsoeffekter

KLASS	KRITERIER
A	Forskningen har resulterat i en etablerad produkt* med avläsbara hälsoeffekter
B	Forskningen har resulterat i en etablerad produkt* som används i hälso- och sjukvården, men utan avläsbara hälsoeffekter
C	Forskningen har resulterat i en produkt* i tidig spridningsfas i hälso- och sjukvården
D	Forskningen har resulterat i en produkt* som använts i klinisk prövning eller för forskningsändamål (gäller produkter avsedda för forskning)
E	Forskningen har resulterat i kunskaper som med stor sannolikhet i fortsättningen kommer att leda till en kommersialiserbar produkt* eller metod som kan användas i hälso- och sjukvården (t.ex. kliniska prövningar på patienter pågår)
F	Forskningen har resulterat i kunskaper som öppnat upp för vidare/fördjupad forskning
G	Forskningen har med stor sannolikhet inte bidragit till en produkt* eller kunskaper som kommer att leda till en produkt

**Med produkt avses även icke-kommersiella metoder för hälso- och sjukvårdsändamål*

2.3 Hälsoekonomiska utvärderingar

I rapporten beräknas den hälsoekonomiska effekten för två av projekten från programmet Innovationer för framtidens hälsa. Med grund i välfärdsteorin, syftar hälsoekonomiska analyser till att exempelvis belysa olika metoders kostnadseffektivitet för att åstadkomma en så effektiv fördelning av resurserna som möjligt. För att resurserna ska fördelas optimalt bör hänsyn tas till alla relevanta kostnader och effekter vid utvärdering och prioritering av nya metoder som är på väg att införas i hälso- och sjukvården.

2.3.1 Kostnader

Kostnaderna kan delas in i direkta och indirekta kostnader. Till direkta kostnaderna hör sjukvårdskostnader (medicinska kostnader) och kostnader för patienten eller annan aktör (icke-medicinska kostnader) som uppstår som en direkt följd av vård och behandling av en viss sjukdom, till exempel resekostnader till och från sjukhuset. De indirekta kostnaderna är kostnader som uppstår som en följd av sjukdomen eller vård och behandling, till exempel produktionsbortfall på grund av sjukfrånvaro. Alla relevanta kostnader bör ingå i analysen. Vilka kostnader som är relevanta i det specifika fallet beror på vilket perspektiv som väljs för analysen. Om ett hälso- och sjukvårdsperspektiv (även kallat budgetperspektiv) appliceras är endast de direkta medicinska kostnaderna relevanta för analysen. Appliceras istället ett samhällsperspektiv bör även icke-medicinska direkta kostnader ingå i beräkningarna liksom indirekta kostnader. När de relevanta kostnaderna har identifierats måste de också kvantifieras, till exempel antalet vårdtillfällen, tidsåtgången hos olika medicinska yrkesgrupper, läkemedels- och materialförbrukning, antal sjukdagar osv. Därefter ska kostnaderna värderas, alltså kopplas

till ett monetärt värde och då används ofta tariffer och schabloner, till exempel internprislistor som används i hälso- och sjukvården. [6]

2.3.2 Effekter

För att genomföra en fullständig hälsoekonomisk analys är det viktigt att kostnaderna ställs i relation till de positiva effekter metoden medför. Det har emellertid visat sig svårt att på ett rättvisande sätt värdera effekter inom hälso- och sjukvården i monetära termer. Vid utvärdering av effekter inom hälso- och sjukvård används därför traditionellt ökad hälsorelaterad livskvalitet och livslängd som effektvariabler. Vid så kallade kostnadseffektanalyser relateras kostnader till hälsoeffekter, till exempel vunna levnadsår eller kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs, Quality Adjusted Life Years). En sådan analys baseras alltid på en jämförelse mellan minst två alternativ. Den nya metoden jämförs med standardbehandling. Vid en sådan jämförelse av olika behandlingar (interventioner) brukar resultatet uttryckas som en inkrementell kostnadseffektkvot (ICER), dvs. kostnaden per QALY. Den inkrementella kostnadseffektkvoten beräknas som [6]:

$$ICER = \frac{Kostnad_{Alt.A} - Kostnad_{Alt.B}}{QALY_{Alt.A} - QALY_{Alt.B}}$$

Kvoten kan ses som en prislapp på vad ytterligare en enhet av den definierade hälsovinsten kostar vid en jämförelse mellan en ny metod och standardvård. Det kan exempelvis kosta 500 000 kronor att vinna ett kvalitetsjusterat levnadsår genom att införa en ny metod för behandling av ett visst tillstånd. För att kunna fastslå om en behandling är kostnadseffektiv eller inte, krävs ett värdeomdöme om vad som utgör en rimlig relation mellan kostnad och effekt. Det finns idag inte något bestämt tröskelvärde för vad som är kostnadseffektivt. Om samhällets betalningsvilja för hälsovinsten är högre än den extra kostnaden, kan den nya behandlingen sägas vara kostnadseffektiv. När en behandling sägs vara kostnadseffektiv betyder det att investeringen förväntas ge en hälsovinst som värderas högre än kostnaderna. Inom trafikforskning har en QALY värderats till 655 000 kronor. [7] Socialstyrelsen har i sina riktlinjer angivit att 100 000 kronor per QALY är en låg kostnad, 500 000 kronor ses som hög kostnad och om kostnaden per QALY överstiger 1 miljon anses den som mycket hög.[8] I debatten nämns dock 500 000 kronor per QALY ofta som en acceptabel nivå. Motsvarande riktlinjer från National Institute for Clinical Excellence (NICE) i England, anger ett tröskelvärde på 213 100-320 000 kronor. Studier från England visar dock att det faktiska tröskelvärdet ligger något högre och att det inte bara är kostnadseffektiviteten som är avgörande utan även osäkerheten och bördan av sjukdomen som avgör vilka metoder som NICE ger klartecken till. [9] Betalningsviljan, dvs. värdet av en QALY, anses vara högre vid insatser riktade till svåra sjukdomstillstånd jämfört med mindre svåra tillstånd.

De hälsoekonomiska effektanalyserna i denna rapport baseras på samma grundprinciper som redovisats ovan och beräknar kostnader och effekter utifrån ett svenskt perspektiv. Hänsyn tas alltså inte till produktens spridning i världen och vilka effekter som där genereras. Men i och med att produkterna används även i andra delar av världen kan den svenska forskningen ha genererat positiva externa effekter och det faktiska värdet kan då vara ännu högre än vad som framkommer i analyserna.

3 Resultat – Innovationer för framtidens hälsa

I det följande redovisas resultatet från datainsamlingen projektvis (nedan kallade fall). De 19 fallen har dels klassificerats med avseende sin förflyttning i innovationsprocessen, dels hur långt de nått utifrån möjligheterna att värdera hälsoekonomiska effekter. Projektledaren, eller en person med motsvarande kännedom om projektet, har intervjuats för varje forskningsprojekt.

Beskrivningar av målet med forskningen och vad forskargruppen faktiskt uppnådde görs för samtliga projekt samt vilken betydelse stödet från VINNOVA hade. Om produkten/metoden/tekniken har fått någon spridning och då genererat några hälsoeffekter redovisas även detta. I två exempel ges även en utförligare redogörelse för hälsoekonomiska effekter och hur de kan relateras till den bakomliggande forskningen samt andra betydelsefulla faktorer. I slutet av varje fallbeskrivning anges även ett urval av referenser som har koppling till respektive forskare och forskningsområde. Publikationerna kan vara resultat av annan finansiering än VINNOVAs program Innovationer för framtidens hälsa.

3.1 Fallbeskrivningar

Fall 1: Ny immunologisk terapi och diagnostik vid hjärtkärlsjukdom (2009-00164)

Forsknings-/tillämpningsområde: Läkemedel

Intervjuperson: Jan Nilsson, professor och forskningsgruppchef vid Lunds universitet.

Bakgrund: Ateroskleros karaktäriseras av kronisk inflammation i blodkärl och är den viktigaste bidragande faktorn till hjärtinfarkt, stroke och perifer kärlsjukdom. [10] Vetenskaplig evidens talar för att immunsystemet är ett lovande mål att utgå ifrån för att utveckla metoder som kan förebygga och behandla hjärtkärlsjukdomar. Tidigare forskning från denna forskargrupp har genererat en första generation immunbaserad behandling för hjärtkärlsjukdom. [11] Målet med detta projekt var att fortsätta denna utveckling av metoder för att förebygga och behandla hjärtkärlsjukdom.

Resultat: Under projekttiden har komponenter i immunsystemet identifierats som grund för behandling av den inflammatoriska sjukdomsprocess ateroskleros orsakar i kärlväggen. Forskargruppen har analyserat olika varianter av vaccin, vilket har resulterat i två olika prototyper. Det ena tillförs via en subkutan vaccinering medan det andra är ett slemhinnebaserat vaccin som injiceras som nässpray. Vaccinet är avsett för behandling av personer som redan drabbats av hjärtkärlsjukdom, för att minska risken för ytterligare infarkt eller stroke. Vaccinet utvecklas i samarbete med företaget Cardiovox. Resultat har visat att det slemhinnebaserade vaccinet ger ett signifikant skydd mot aterosklerosutveckling och att denna effekt i det närmaste motsvarar den som uppnås vid sedvanlig subkutan vaccinering. Gruppen har flera nya patent som avser dessa nya behandlingsformer. [12] Tillsammans med företaget Bioinvent i

Lund har forskarna också utvecklat ett nytt antikropps-baserat läkemedel. Behandling med dessa antikroppar har i försöksdjur visat sig leda till tillbakabildning av aterosklerotiska plack men i en första fas II prövning kunde inga positiva effekter på placken påvisas. Möjligen kan avsaknaden av effekt i studien förklaras av att de mätmetoder som använts inte varit tillräckligt känsliga, varför forskarna nu undersöker möjligheterna att göra en ny studie med en känsligare teknik. [12]

Betydelsen av stödet från VINNOVA: För en akademisk forskargrupp krävs ett långsiktigt finansiellt stöd för att kunna gå vidare med grundläggande forskningsresultat till utveckling av läkemedel, menar Jan Nilsson. Utan ett långsiktigt finansiellt stöd går mycket tid åt till att publicera vetenskapliga artiklar samt söka nya anslag. Med VINNOVAs stöd kunde forskargruppen fokusera på själva forskningen. Stödet ligger till grund för ett nytt projekt som fått stöd av Stiftelsen för Strategisk Forskning (SSF) och från forskningsprogram inom den Europeiska Unionen (EU). Jan Nilsson ser positivt på program som Innovationer för framtidens hälsa i och med att nya samarbeten och nätverk har kunnat byggas upp, vilka i framtiden kan leda till nya samarbeten och skapa underlag för finansiering. Han ser också positivt på att VINNOVA fokuserar på att stimulera samarbete mellan akademi och företag. Enligt Jan Nilsson finns dock en stor försiktighet hos svenska företag att satsa på nya produkter inom biotech-området, vilket gör det svårt för forskare att hitta svenska samarbetspartner, därför vänder sig många svenska forskare istället till USA. [12]

Processresultat: Vid projektets start hade projektgruppen ett tydligt koncept och ett tydligt definierat tillämpningsområde (steg 2). Vid uppföljningen hade projektet genererat en prototyp av vaccinet som befinner sig i en fas II prövning (steg 4).

Uppnådda effekter: Forskningen har resulterat i en produkt som hittills endast använts i forskningssyfte eller för forskningsändamål (D).

- Bjorkbacka, H., et al. (2013). "Emerging biomarkers and intervention targets for immune-modulation of atherosclerosis - a review of the experimental evidence." *Atherosclerosis* **227**(1): 9-17.
- Engelbertsen, D., et al. (2013). "T-helper 2 immunity is associated with reduced risk of myocardial infarction and stroke." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **33**(3): 637-644.
- Frohm-Nilsson, J. P. S. L. M. T. M. (2010). "Skin Cancer Detection among 2961 Patients during the "Euromelanoma Day" Screening Campaign in Sweden 2009." *Journal of clinical dermatology* **DERMA** **2010**;1 (2)(2).
- Herbin, O., et al. (2012). "Regulatory T-cell response to apolipoprotein B100-derived peptides reduces the development and progression of atherosclerosis in mice." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **32**(3): 605-612.
- McLeod, O., et al. (2014). "Plasma autoantibodies against apolipoprotein B-100 peptide 210 in subclinical atherosclerosis." *Atherosclerosis* **232**(1): 242-248.
- Nilsson, J., et al. (2012). "Apolipoprotein B100 autoimmunity and atherosclerosis - disease mechanisms and therapeutic potential." *Curr Opin Lipidol* **23**(5): 422-428.
- Nilsson, J., et al. (2013). "Vaccines against atherosclerosis." *Expert Rev Vaccines* **12**(3): 311-321.
- Olsson, N., et al. (2011). "Proteomic analysis and discovery using affinity proteomics and mass spectrometry." *Mol Cell Proteomics* **10**(10): M110.003962.
- Pierides, C., et al. (2013). "Immune responses elicited by apoB-100-derived peptides in mice." *Immunol Res* **56**(1): 96-108.

Fall 2: Ny selenbaserad PET-teknologi för funktionell cancerdiagnostik (2009-00179)

Forsknings-/tillämpningsområde: Biomedicin/bioteknik

Intervjuperson: Elias Arnér, professor vid Karolinska Institutet.

Bakgrund: Idag används positronemissionstomografi (PET) främst inom cancerdiagnostik bland annat för att avbilda tumörers blodförsörjning. För att göra denna avbildning möjlig, är proteiner lämpade att användas som markörer, men de är svåra att märka med de positronstrålände radionuklider som krävs för att skapa kontrast. Syftet med detta forskningsprojekt var att utveckla och applicera en ny teknologi för funktionell avbildning med PET vid cancer. Projektet bygger på en idé där kemisk reaktivitet hos grundämnet selen utnyttjas. Förhoppningarna var att projektet skulle leda till snabb, stabil inmärkning med en radionuklid av noga utvalda proteiner lämpliga för PET-undersökningar.

Resultat: Flera nya metoder och produkter har utvecklats från denna forskning, dessa har än så länge endast använts för forskningsändamål. För tillfället pågår det diskussioner med ett svenskt företag om patentering av ett urval av de produkter som projektet har genererat.

Betydelsen av stödet från VINNOVA: Anslaget hade enligt Elias Arnér stor betydelse, utan det hade projektet troligen lagts ned. Efter att VINNOVAs anslag förbrukats tillkom ett större anslag från Stiftelsen för strategisk forskning (SSF) som möjliggjort en vidareutveckling av projektiden.

Processresultat: Vid starten fanns tydliga mål avseende utveckling av nya produkter för att möjliggöra klinisk användning inom funktionell cancerdiagnostik. Vid projektstart hade projektgruppen ett koncept och en formulerad tillämpning (steg 2). Idag pågår prekliniska studier och produkterna används i forskningssyfte (steg 3).

Uppnådda effekter: Forskningen har resulterat i en produkt som hittills endast använts i forskningssyfte eller för forskningsändamål (D).

Arnér, E. (2010). "Selenoproteins-What unique properties can arise with selenocysteine in place of cysteine?" *Exp Cell Res* **316**(8): 1296-1303.

Cheng, Q., et al. (2013). "Site-specifically ¹¹C-labeled Sel-tagged annexin A5 and a size-matched control for dynamic in vivo PET imaging of protein distribution in tissues prior to and after induced cell death." *Biochim Biophys Acta* **1830**(3): 2562-2573.

Wallberg, H., et al. (2012). "HER2-positive tumors imaged within 1 hour using a site-specifically ¹¹C-labeled Sel-tagged affibody molecule." *J Nucl Med* **53**(9): 1446-1453.

Fall 3: Trigger av programmerad celldöd: en mekanism för utveckling av nya antibiotika (2009-00184)

Forsknings-/tillämpningsområde: Mikrobiologi och antibakteriell behandling.

Intervjuperson: Staffan Normark, professor vid Karolinska Institutet.

Bakgrund: Ökningen av resistenta bakterier i världen utgör ett allvarligt hot mot hela sjukvårdssystemet och folkhälsan. Nya antibiotiska preparat behöver därför tas fram. Vissa

antibiotika, till exempel penicillin, utlöser en så kallad självmordssignal i bakterien som gör att cellväggen lyserar (spricker), vilket innebär att bakteriens cellinnehåll läcker ut och bakterien dör. Målet med detta projekt var att identifiera och validera små molekyler som triggar bakterier till död via lysering. Hittills har mekanismerna för dessa så kallade självmords-enzymmer inte varit helt kända. I detta forskningsprojekt har man arbetat med en metodik för att undersöka och utnyttja bakteriella självmordsenzymmer, så kallade autolysiner (LytA), för att ta fram nya screeningplattformar (substanser) i syfte att finna nya typer av antibiotika. Målet för projektet var att utveckla två olika plattformar, där den ena identifierar små molekyler som utlöser produktion av syreradikaler, medan den andra identifierar de molekyler som hämmar utsöndring av autolysin från bakteriens cytoplasma till dess autolysinkänsliga cellvägg. [13]

Resultat: Projektet syftade specifikt till att förstå processen som leder till att bakterien lyserar samt att finna nya substanser som har samma effekt som cellmembranslyserande antibiotika. Forskningsprojektet resulterade i en ökad förståelse för hur självmordsprocessen går till och att det går att uppnå samma effekt med andra substanser än de antibiotiska preparat som finns idag. Konkret har man tagit fram flera substanser (så kallade leads) som i laboratoriemiljö har den efterfrågade effekten gruppen har sökt efter. Idag har totalt åtta substanser genererats som kan vara potentiella hämmare av enzymet. Detta enzym måste renas fram och forskningsgruppen har nyligen löst den tredimensionella strukturen för självmordsenzymet LytA. Resultaten har nyligen publicerats.[14] Nu kvarstår att kartlägga den somatiska aktiviteten vilket enligt Staffan Normark, kan tänkas vara färdigt inom en treårsperiod. Ett nästa steg är att hitta så kallade targets på utsidan av bakterien, för detta har gruppen ansökt om pengar i Vetenskapsrådets antibiotikasatsning. Därefter måste kontakt etableras med företag som har möjlighet att finansiera den fortsatta forskningen för att få tillgång till nödvändig utrustning och databaser. Resultaten från forskningsprojektet används endast i forskningssyfte och är tillsvidare konfidentiella.

Betydelsen av stödet från VINNOVA: Med anslaget kunde forskargruppen nå en viktig milstolpe för att projektet skulle komma igång, det möjliggjorde den grundläggande forskning som krävdes. Produktutveckling inom detta område anses, enligt Staffan Normark, vara svårt, dyrt och inte särskilt lukrativt vilket leder till att läkemedelsbolag inte gärna vill satsa på denna typ av grundläggande forskning. Han menar att möjligheterna finns men inte incitamenten. För att driva forskningen vidare till nästa steg i processen krävs dock ett samarbete med ett läkemedelsbolag med större resurser, sådana samtal pågår men inget har ännu bestämts. Forskningsprojektet har fått vidare finansiering från bland annat Vetenskapsrådet och Stiftelsen för Strategisk Forskning (SSF).

Processresultat: Vid projektstart pågick grundläggande forskning och grundprinciper formulerades (steg 1), vid uppföljning är forskningen fortfarande av grundläggande karaktär (steg 1), men har genererat betydelsefulla resultat för fortsatt forskning.

Uppnådda effekter: Forskningen har resulterat i kunskaper som öppnat upp för vidare/fördjupad forskning (E).

Mellroth P, Sandalova T, Kikhney A, et al. Structural and Functional Insights into Peptidoglycan Access for the Lytic Amidase LytA of *Streptococcus pneumoniae*. *mBio*. 2014;5(1).

- Browall, S., et al. (2013). "Intraclonal Variations Among Streptococcus pneumoniae Isolates Influence the Likelihood of Invasive Disease in Children." J Infect Dis.
- Croucher, N. J., et al. (2013). "Dominant role of nucleotide substitution in the diversification of serotype 3 pneumococci over decades and during a single infection." PLoS Genet 9(10): e1003868.
- Kandaswamy, K., et al. (2013). "Focal targeting by human beta-defensin 2 disrupts localized virulence factor assembly sites in Enterococcus faecalis." Proc Natl Acad Sci U S A.
- Kuri, T., et al. (2013). "Influenza A virus-mediated priming enhances cytokine secretion by human dendritic cells infected with Streptococcus pneumoniae." Cell Microbiol 15(8): 1385-1400.
- Mellroth, P., et al. (2012). "LytA, major autolysin of Streptococcus pneumoniae, requires access to nascent peptidoglycan." J Biol Chem 287(14): 11018-11029.

Fall 4: Lamininmatrix – Operativsystem för stamcellsodling, celldifferentiering och human cellterapi (2009-00185)

Forsknings-/tillämpningsområde: Cellterapi (regenerativ medicin)

Projektledare: Kristian Tryggvason, VD för BioLamina.

Bakgrund: Regenerativ medicin är ett terapiområde som baseras på möjligheten att utnyttja humana stamceller för utveckling av vävnadsspecifika celler för behandling av ärftliga och förvärvade sjukdomar. Förhoppningar finns att man i framtiden ska kunna utveckla celler som till exempel producerar insulin för behandling av Typ 1 diabetes, eller neurala celler som producerar dopamin för behandling av Parkinson. BioLamina är ett företag vars verksamhet bygger på metoder för att producera humana rekombinanta lamininvarianter. Lamininer är s.k. matrix-proteiner (bildar nätverksliknande strukturer) och förekommer i de flesta levande vävnader. Isolerade lamininer används för odling av stamceller. [15, 16] BioLaminas vision är att biologiskt relevanta lamininer i framtiden kommer att skapa en ny golden standard för odling av humana celler för både forskning och cellterapi på människa.

Resultat: Idag producerar företaget sju olika lamininer. När gruppen ansökte om anslaget från VINNOVA producerades inga lamininer i stor skala vilket är fallet idag. Tillgång till goda matrixproteiner för cellodling är avgörande för cellterapiens utveckling, därför vill forskargruppen marknadsföra sina produkter brett. Idag används produkterna endast i forsknings-syfte. När forskargruppen fick bidraget från VINNOVA hade den fem kunder, idag har företaget över 400 kunder i 31 länder. Projektgruppens idé från början med utvecklingen av lamininer var inte att ta fram nya terapier, men med tiden har företaget dock börjat intressera sig för utveckling av lamininer i terapeutiskt syfte.

Förhoppningarna är att lamininer ska börja användas inom hälso- och sjukvården för behandling av patienter. På Karolinska finns det en forskargrupp som arbetar med lamininer för att ta fram en behandling av bests makuladystrofi. Enligt planen ska metoden prövas kliniskt i slutet av 2014.

Det viktigaste framsteget under projekttiden var att tillverkningsprocessen av lamininer förbättrades avsevärt, produktionen ökade från 1 mg till 200 mg per dag. [17] Det var enligt Kristian Tryggvason tidigare en arbetsintensiv produktionsprocess som de lyckades förbättra. Idag har företaget tolv anställda och projektgruppens förhoppningar är att det går med vinst inom en snar framtid. Priset på företagets lamininer är förhållandevis högt jämfört med

konkurrerande produkter då BioLaminas lamininer är av bättre kvalitet. Trots att produktionen har ökat kommer det antagligen inte vara möjligt att producera dessa lamininer till en lägre kostnad, då den höga kostnaden beror på att tillverkningen måste ske enligt god tillverknings-sed (GMP) eftersom produkten är avsedd för människor. Detta innebär mycket administrativt arbete men bidrar också till hög kvalitet.

Betydelsen av stödet från VINNOVA: Anslaget från VINNOVA var vitalt för projektet. Den tidiga finansieringen ledde till att företaget kunde utveckla sina produkter utan att behöva vända sig till riskkapitalister, vilket upplevdes som positivt då forskning kräver ett långsiktigt tänkande.

Processresultat: Vid projektstart pågick produktutveckling (steg 5) då företaget redan tagit fram två lamininer. Under projekttiden har produktionsprocessen förbättrats och ytterligare lamininer har tagits fram. Vid uppföljning fanns sju lamininer till försäljning på marknaden varav några i en tidig spridningsfas (steg 6), andra som etablerade produkter med tydliga (ekonomiska) effekter (steg 7).

Uppnådda effekter: Forskningen har resulterat i en produkt som hittills endast använts i klinisk prövning, alternativt har resulterat i en produkt som endast är avsedd för forskningsändamål (D).

Domogatskaya, A., et al. (2012). "Functional diversity of laminins." *Annu Rev Cell Dev Biol* **28**: 523-553.

Liu, B., et al. (2012). "Resveratrol rescues SIRT1-dependent adult stem cell decline and alleviates progeroid features in laminopathy-based progeria." *Cell Metab* **16**(6): 738-750.

Rodin, S., et al. (2014). "Clonal culturing of human embryonic stem cells on laminin-521/E-cadherin matrix in defined and xeno-free environment." *Nat Commun* **5**: 3195.

Fall 5: Inflammation och angiogenes; ny behandlingsstrategi (2009-00189)

Forsknings-/tillämpningsområde: Ögonsjukdom retinopati/makuladegeneration

Intervjuperson: Lena Claesson-Welsh, professor vid Uppsala Universitet.

Bakgrund: Många i befolkningen drabbas förr eller senare av nedsatt synfunktion. En av anledningarna till detta kan vara kärnbildning i ögat av olika slag, till exempel våt maculadegeneration eller diabetesretinopati. Projektgruppens forskning baseras på deras tidigare fynd, nämligen att histidine-rich glycoprotein (HRC) har en hämmande effekt på blodkärlsnybildning (angiogenes-hämmande) i tumörer vilket skulle kunna leda till minskad tumörtillväxt och minskad risk för metastasering. Utifrån dessa resultat ville forskningsgruppen undersöka om HRC kan användas för att behandla sjukdomar som karakteriseras av inflammation och nybildning av blodkärl. De behandlingar som används idag ger god effekt men är dyra och har en hämmande effekt i friska kärl med normal vävnad vilket inte HRC har, då det endast verkar i samband med inflammation. Dessutom är HRC ett kroppseget ämne och därför inte toxiskt. Behandling med HRC antas ge en mer specifik effekt, riktad mot den sjuka vävnaden. Ett annat problem med de befintliga behandlingar är att de injiceras i ögats glaskropp, vilket ökar risken för infektioner. Därför avsåg gruppen också finna ett nytt sätt att administrera läkemedlet.

Målen med forskningsprojektet var att åstadkomma en normalisering av blodkärlen och minska svullnaden genom att behandla ögat med HRG, vilket borde bromsa eller återställa den nedsatta synskärpan. För att genomföra detta behövde HRG-receptorn och dess verkningsmekanism identifieras. Utöver detta hade gruppen också som mål, att med hjälp av djurmodeller studera effekten av HRG vid retinopati och ta fram en ny strategi för administrering av läkemedel. [18]

Resultat: Forskargruppen anser sig ha kommit långt i forskning om HRG-receptorn, förloppet är klarlagt för den typ av celler (inflammatoriska) som HRG verkar på. Forskningen befinner sig i ett prekliniskt stadium och gruppen söker nya finansörer för att kunna genomföra studier på djur. De djurmodeller de tänkte etablera under projektiden avsåg tester på hundar, vilket man senare insåg inte var möjligt då arbetsbördan för veterinärerna blev för stor. Därför söker nu gruppen finansiering för att kunna genomföra tester på apor i USA. Forskargruppen har ännu inte utvecklat något nytt administreringssätt, men målet är fortfarande att läkemedlet ska kunna administreras via ögondroppar. Det ligger dock långt in i framtiden enligt Lena Claesson-Welsh. Gruppen försöker istället åstadkomma att HRG-proteinet tillförs på annat sätt som de nu testar på möss. Idag finns endast studier gjorda på möss vars resultat förväntas publiceras först 2015 då gruppen för närvarande arbetar med en ny patentansökan.

Betydelse av stödet från VINNOVA: Anslaget från VINNOVA hade enligt Lena Claesson-Welsh mycket stor betydelse då det gjorde det möjligt för gruppen att fokusera på retinatiforskningen. Ett fortsatt stöd hade underlättat att behålla fokus. Enligt handläggare på VINNOVA fanns det dock inte utrymme för sådan finansiering inom ramen för programmets inriktning eftersom det var inriktat mot tillämpad forskning och utveckling. Projektet bedömdes ha ett alltför stort fokus på grundforskning för att därför komma ifråga. På grund av detta har forskargruppen tappat tempo då mycket tid går att söka nya medel.

Processresultat: Vid projektstart hade forskargruppen formulerat både koncept och tillämpning (steg 2), vid uppföljningen pågick prekliniska tester (steg 3).

Uppnådda effekter: Forskningen har resulterat i kunskaper som med stor sannolikhet kommer att leda till en produkt som kan användas i hälso- och sjukvården (E).

Claesson-Welsh, L. and H. Gerhardt (2013). "Introduction to the ECR special angiogenesis issue." *Exp Cell Res* **319**(9): 1239.

Claesson-Welsh, L. and M. Welsh (2013). "VEGFA and tumour angiogenesis." *J Intern Med* **273**(2): 114-127.

Koch, S. and L. Claesson-Welsh (2012). "Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors." *Cold Spring Harb Perspect Med* **2**(7): a006502.

Rivera, C. G., et al. (2011). "Analysis of VEGF--a regulated gene expression in endothelial cells to identify genes linked to angiogenesis." *PLoS One* **6**(9): e24887.

Rolny, C., et al. (2011). "HRG inhibits tumor growth and metastasis by inducing macrophage polarization and vessel normalization through downregulation of PlGF." *Cancer Cell* **19**(1): 31-44.

Tugues, S., et al. (2012). "Genetic deficiency in plasma protein HRG enhances tumor growth and metastasis by exacerbating immune escape and vessel abnormalization." *Cancer Res* **72**(8): 1953-1963.

Tugues, S., et al. (2013). "Tetraspanin CD63 promotes vascular endothelial growth factor receptor 2-beta1 integrin complex formation, thereby regulating activation and downstream signaling in endothelial cells in vitro and in vivo." *J Biol Chem* **288**(26): 19060-19071.

Tugues, S., et al. (2011). "Vascular endothelial growth factors and receptors: anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer." *Mol Aspects Med* **32**(2): 88-111.

Yao, L. C., et al. (2014). "Pulmonary Lymphangiectasia Resulting from Vegf-C Overexpression During a Critical Period." *Circ Res*.

Fall 6: En ny implanterbar hörapparat (2009-00190)

Forsknings-/tillämpningsområde: Medicinska signaler och system, medicinsk teknik, audiologi

Intervjuperson: Bo Håkansson, professor vid Chalmers.

Bakgrund: Målet med detta projekt var att utveckla en implanterbar benledningshörapparat som inte kräver en permanent och hudpenetrerande titanskruv i benet bakom örat. Hörapparatens benämns Bone Conduction Implant (BCI) och är en vidareutveckling av den benförankrade hörapparaten (BAHA). BAHA är en produkt som ingår i ett av projekten i långtidsuppföljningen i kapitel 4 (fall 6 långtidsuppföljning). Problem som kan uppstå med BAHA är att det hudpenetrerande implantatet kan lossna och vissa patienter får hudinfektioner. Detta leder till att en del patienter avstår behandling av medicinska men även estetiska skäl. Innan projektstart genomfördes en preklinisk studie av BCI som visade på att den nya hörapparaten även gav bättre ljud än BAHA. [19, 20]

Resultat: Under projekttiden genomfördes omfattande prekliniska tester som visade att BCI kan implementeras på ett säkert sätt. Vid tidpunkten för uppföljningsintervjun hade totalt sex patienter fått en BCI inplanterad. Dessa ingår i en klinisk studie omfattande 20 patienter. Studien genomförs för att produkten ska CE-märkas, vilket krävs för att produkten ska kunna kommersialiseras. För tillfället pågår förhandlingar med ett företag för finansiering av fortsatta kliniska tester. Hittills har gruppen själva finansierat de kliniska studierna vilket de inte har möjlighet att göra längre. Därför måste nu gruppen vänta med fortsatta tester tills finansieringen är säkrad. Resultaten baserade på de sex opererade patienterna är positiva enligt Bo Håkansson, än så länge finns endast en studie baserat på den första patienten publicerad. [21, 22] Det finns ännu inte några vetenskapligt dokumenterade hälsoeffekter men två patienter beskriver deras upplevda livskvalitetsförbättringar i tidningarna *Allers* och *Hemmets journal*. Den nya apparaten är något dyrare än den förra, men den ger bättre hörsel samt undviker de komplikationer som titanskruven medförde som kunde kräva eftervård. [21]

Betydelsen av stödet från VINNOVA: Enligt Bo Håkansson var anslaget från VINNOVA avgörande för att få tillstånd från Läkemedelsverket att genomföra de kliniska provningarna. Innan projektstart hade forskargruppen utvecklat ett prototypsystem i laboriemiljö. Med anslaget kunde gruppen vidareutveckla detta system och lyckades bevisa att det var säkert att implanteras på patient för långtidsbruk.

Processresultat: Vid projektstarten hade projektet genomgått en preklinisk fas (steg 3), vid uppföljning har kliniska studier på människa genomförts (steg 4).

Uppnådda effekter: Forskningen har resulterat i en produkt som använts i klinisk prövning, alternativt forskningen har resulterat i en produkt som endast är avsedd för forskningsändamål (D).

- Eeg-Olofsson, M., et al. (2013). "The Bone Conduction Implant-First Implantation, Surgical and Audiologic Aspects." *Otol Neurotol*.
- Hakansson, B. (2011). "The future of bone conduction hearing devices." *Adv Otorhinolaryngol* **71**: 140-152.
- Hakansson, B., et al. (2010). "A novel bone conduction implant (BCI): engineering aspects and pre-clinical studies." *Int J Audiol* **49**(3): 203-215.
- Taghavi, H., et al. (2012). "Analysis and design of RF power and data link using amplitude modulation of Class-E for a novel bone conduction implant." *IEEE Trans Biomed Eng* **59**(11): 3050-3059.
- Taghavi, H., et al. (2012). "Feedback analysis in percutaneous bone-conduction device and bone-conduction implant on a dry cranium." *Otol Neurotol* **33**(3): 413-420.

Fall 7: TeleCoach – automatiserat telefonstöd i psykiatri med fokus på alkohol (2009-00192)

Forsknings-/tillämpningsområde: Medicin och hälsa, Folkhälsa.

Intervjuperson: Anne H Berman, docent vid Karolinska Institutet.

Bakgrund: Alkoholmissbruk för med sig stora negativa effekter. Behandling av alkoholism och dess följsjukdomar medför stora kostnader för samhället. [23] Målet för detta forskningsprojekt var att utveckla ett automatiserat telefonstöd för personer med alkoholproblem, där individen interagerar med en i förväg inspelad röst. Fördelarna som sågs i detta var tillgång till anonym självskärmning samt stöd till egenvård. På grund av en snabb teknisk utveckling inom telekommunikation blev automatiserat telefonstöd något förlegat och gruppen insåg att det var bättre att satsa på applikationer för smartphones.

Resultat: Forskningsprojektet resulterade i två prototyper av mobilapplikationer, TeleCoach och PartyPlanner. TeleCoach är avsedd att användas inom företagshälsovården men även som komplement inom psykiatri och primärvården där metoden redan testas i pågående och planerade forskningsprojekt. PartyPlanner är direkt riktad till den enskilda användaren. Under projektiden etablerades samarbete med psykiatriska vårdenheter men utan att personalen involverades i rekryteringen av studiedeltagare då forskarna utgick ifrån att personalen inte skulle ha tid för detta. Senare har de omvärderat detta angreppssätt och dragit slutsatsen att det krävs ett sådant samarbete för att produkten ska fungera, varför man nu genomfört intervjuer med personal inom psykiatri. Utifrån resultatet från intervjuerna med personalen ska en ny studie genomföras med finansiellt stöd från Vetenskapsrådet. Utvecklingen av de två applikationerna är i slutfasen. Det som återstår är att förbättra applikationen utifrån de resultat som framkom i en studie som genomfördes med 25 000 studenter i Stockholmsområdet, men även utifrån data från nya inplanerade studier. Därefter kommer vetenskapliga artiklar att författas om projektet inom ramen för en kommande avhandling. En ny ansökan om 300 000 kronor lämnades till VINNOVA men avslogs. Målet för projektet, som låg till grund för den nya ansökan, var att utveckla en sälj- och marknadsstrategi för slutförande av de aktuella produkterna samt utveckling av framtida liknande produkter. Anne H Berman fick i december finansiering från Systembolagets forskningsråd för en ny studentstudie under 2014 där såväl PartyPlanner som TeleCoach ska studeras.

Betydelsen av stödet från VINNOVA: Stödet från VINNOVA har enligt Anne H Berman varit helt avgörande för projektet. Tack vare anslaget ligger denna forskargrupp långt fram i

utvecklingen av den här typen av interventioner. Projektgruppen har etablerat ett företag och Stockholm Innovation and Growth (STING) har gett löfte om att stödja det nyetablerade företaget, men projektgruppen vill tillsvidare vänta med att ingå några avtal eftersom framtiden för projektet ännu är något oklart då de saknar finansiellt stöd från annat håll.

Processresultat: Vid projektstart hade gruppen ett tydligt koncept och tillämpning (steg 2), dock fick de göra vissa omformuleringar i konceptet men vid uppföljningen pågick tester av produkten i en relevant miljö (steg 4).

Uppnådda effekter: Forskningen har resulterat i en produkt som hittills endast använts i forskningssyfte eller för forskningsändamål (D).

Berman, A. H., et al. (2012). "Design and development of a Telephone-Linked Care (TLC) system to reduce impulsivity among violent forensic outpatients and probationers." *J Med Syst* **36**(3): 1031-1042.

Durbeej, N., et al. (2010). "Validation of the Alcohol Use Disorders Identification Test and the Drug Use Disorders Identification Test in a Swedish sample of suspected offenders with signs of mental health problems: results from the Mental Disorder, Substance Abuse and Crime study." *J Subst Abuse Treat* **39**(4): 364-377.

Gundersen, O. H., et al. (2013). "Evaluation of the alcohol use disorders identification test and the drug use disorders identification test among patients at a Norwegian psychiatric emergency ward." *Eur Addict Res* **19**(5): 252-260.

Matuszka, B., et al. (2013). "Psychometric Characteristics of the Drug Use Disorders Identification Test (DUDIT) and the Drug Use Disorders Identification Test-Extended (DUDIT-E) Among Young Drug Users in Hungary." *Int J Behav Med*.

Sinadinovic, K., et al. (2010). "Internet-based assessment and self-monitoring of problematic alcohol and drug use." *Addict Behav* **35**(5): 464-470.

Sinadinovic, K., et al. (2011). "Population screening of risky alcohol and drug use via Internet and Interactive Voice Response (IVR): a feasibility and psychometric study in a random sample." *Drug Alcohol Depend* **114**(1): 55-60.

Sinadinovic, K., et al. (2012). "Targeting problematic users of illicit drugs with Internet-based screening and brief intervention: a randomized controlled trial." *Drug Alcohol Depend* **126**(1-2): 42-50.

Fall 8: Multifunktionella Nanoprober för Medicinsk Avbildning (2009-00194)

Forsknings-/tillämpningsområde: Diagnostik, visualisering, biomedicin, identifiera och behandla.

Projektledare: Kajsa Uvdal, professor (IFM) vid Linköpings universitet

Bakgrund: Magnetresonanstomografi (Magnetic Resonance Imaging – MRI) används för att visualisera mjuk vävnad i kroppen, att identifiera anatomiska mönster samt ge grundläggande information angående morfologi, diagnos och status på olika läkningsprocesser. Ofta används kontrastmedel, men upplösningen för dessa bilder är idag begränsad. Syftet med forskningsprojektet var att utveckla MRI-baserad diagnostik med hjälp av signalförstärkande nanomaterial, baserat på jordartsmetaller som ger en positiv MR-kontrast. Forskargruppen har utvecklat avancerade gadolinium(Gd)-baserade nanopartiklar som ger en kraftig förstärkning av MR-signalen. Inom VINNOVA-projektet var syftet att dessutom göra nanopartiklarna målsökande för Alzheimer, dvs. identifiera sjuk vävnad i ett tidigt stadium. Därför utrustades dessa nanopartiklar med igenkänningsfragment bestående av små specifika molekyler, så

kallade taggar, vilka kan binda specifikt till de plack som finns hos Alzheimerpatienter. Den senaste delen av forskningen med de molekylära taggarna har forskargruppen drivit i samarbete med professor S Svensson expert på Alzheimer. Svensson var anställd på AstraZeneca under tiden för VINNOVA-projektet.

Li syfte att uppnå en MR-prob med tydlig målsökning för Alzheimer var forskargruppens mål att hitta rätt typ av länk och rätt typ av ytfunktionalisering för de nanopartiklar gruppen tagit fram. Tester av den molekylära taggen hade tidigare gjorts på möss där det visats att taggen är mycket potent. I VINNOVA-projektet ville således forskargruppen använda taggen för att guida de MR-aktiva nanopartiklarna till rätt säte för identifikation av plack, typiska för Alzheimer.

Resultat: Projektet är avslutat med avseende på finansieringen från VINNOVA, men fortsatt forskning pågår och gruppen vidareutvecklar de resultat som genererades under projektiden. Metoden befinner sig just nu i prekliniska tester för framtida diagnostik och behandling av sjukdomen Alzheimer. Idag pågår också prekliniska studier med inriktning mot cancer, vilket är en spinn-off av det VINNOVA-finansierade projektet. Just nu genomförs studier på tumörvävnad för att undersöka om partiklarna kan söka upp de rätta målen. Genom vävnadsstudierna har gruppen nu lyckats identifiera de receptorer som är förknippade med cancer. Kajsa Uvdal uppskattar att det kommer att dröja tre till sju år tills produkten kan komma att användas inom sjukvården, men att det är svårt att avgöra när de kliniska prövningarna kan påbörjas. Nanopartiklarna kommer i framtiden också kunna utrustas med taggar för visualisering av andra sjukdomstillstånd.

Betydelsen av stödet från VINNOVA: Enligt Kajsa Uvdal bidrog anslaget från VINNOVA till att skapa ett värdefullt nätverk och flera nya samarbeten mellan akademien och svensk industri. Forskargruppen fick en plattform att utgå ifrån som gav dem ett försprång gentemot konkurrenterna. I övrigt efterlyser Kajsa Uvdal någon form av stöd i steg två. Det hade varit av stort värde om VINNOVA hade haft någon form av uppföljningsprogram för de projekt i programmet som uppnått sin målsättning. Detta skulle kunna skapa en bro mellan grundforskning och industrin, öka möjligheterna för patentering och ett nästa steg i innovationsprocessen innan publicering av artiklar sker. Detta skulle också bidra till att utveckla nya spännande material och säkerställa en kommersialisering inom Sveriges gränser. Nu vidareutvecklas och kommersialiseras många produkter med samarbetspartners utomlands istället. Kajsa Uvdal startade bolaget Spago Imaging AB med syftet att stödja och möjliggöra kommersialisering av denna innovation. Uppstarten har krävt mycket tid och engagemang samt vidare inhämtande av kunskap om patentering och kommersialisering. Idag har bolaget sju anställda med säte i Lund. När bolaget skapades behövdes inkubatorverksamhet för kemiska processer, något hon då saknade vid Linköpings universitet men initierade vid bolagsbildningen. På senare tid har denna typ av resurs tillkommit i Linköping. Det finns idag en beredskap för småskaliga start-up projekt och helt andra möjligheter till resurser gällande kostnader för patent etc. Det är givetvis svårt att få tiden att räcka till för kommersialisering och bolagsbildning när man forskar och måste ta sig fram helt på externa medel anser hon.

Processresultat: Inför projektstart hade forskargruppen ett välformulerat koncept och tillämpning (steg 2), vid uppföljningsintervjun pågick prekliniska tester på celler och vävnader (steg 3).

Uppnådda effekter: Forskningen har resulterat i kunskaper som med stor sannolikhet i fortsättningen kommer att leda till en kommersialiserbar produkt eller metod som kan användas i hälso- och sjukvården (E).

Abrikosova, N., et al. (2012). "Effects of gadolinium oxide nanoparticles on the oxidative burst from human neutrophil granulocytes." *Nanotechnology* **23**(27): 275101.

Andersson, B. V., et al. (2012). "Preparation of amyloid-like fibrils containing magnetic iron oxide nanoparticles: effect of protein aggregation on proton relaxivity." *Biochem Biophys Res Commun* **419**(4): 682-686.

Hedlund, A., et al. (2011). "Gd(2)O(3) nanoparticles in hematopoietic cells for MRI contrast enhancement." *Int J Nanomedicine* **6**: 3233-3240.

Hu, Z., et al. (2013). "Highly water-dispersible surface-modified Gd(2)O(3) nanoparticles for potential dual-modal bioimaging." *Chemistry* **19**(38): 12658-12667.

Rong, Y., et al. (2013). "Multicolor fluorescent semiconducting polymer dots with narrow emissions and high brightness." *ACS Nano* **7**(1): 376-384.

Fall 9: Riskminder – ett visualiseringsprogram för gen-miljö interaktioner (2009-00202)

Forsknings-/tillämpningsområde: Prevention (primär och sekundär).

Projektledare: Lars Alfredsson, professor vid Karolinska Institutet.

Bakgrund: Syftet är att skapa ett IT-baserat analys- och visualiseringssystem som gör det möjligt att på ett nytt sätt förstå hur arv och miljö samverkar för att ge upphov till sjukdom eller till hälsa. Forskargruppen arbetar fortfarande med att förbättra produkten vilket innebär ständig uppdatering inom medicin men även inom IT.

Resultat: Projektet har genererat två prototyper, Scientific och Lifestyle, för att visualisera hur gener och miljöfaktorer samverkar. Scientific, som är framtaget för forskare, är ett färdigt koncept som prövats i liten skala. Lifestyle är tänkt att användas i förebyggande syfte där potentiella användare är sjukvårdspersonal, patienter och allmänhet. Patienter ska med hjälp av Lifestyle kunna se hur de kan påverka sin situation genom att till exempel ändra på sina levnadsvanor.

Det finns många företag idag som erbjuder genanalyser, vilka i sig ger lite stöd för användare eftersom de inte har något att förhålla sig till när de fått sitt analysresultat. Detta är en konkurrensfördel hos Lifestyle i och med att den simulerar hur olika faktorer påverkar individen, utifrån dennes genuppsättning. Produkten individualiserar data och producerar en unik information till användaren. Lifestyle finns fortfarande enbart som prototyp men används i utvecklingssyfte på så kallade Livsstilmottagningar inom Stockholms läns landsting. Det finns däremot inga studier eller annan dokumentation som visar effekter av interventionen.

Betydelsen av stödet från VINNOVA: Idén till projektet föddes med utlysningen av programmet. Vid tidpunkten för utlysningen var forskargruppen, enligt Lars Alfredsson, världsledande när det gäller kunskap om miljöfaktorer i kombination med genetik och de insåg de svårigheter som finns med att förstå kopplingen mellan miljö och gener samt att det finns ett behov av en produkt som visualiserar detta på ett lättbegripligt sätt. Gruppen har

samarbetat med professor Hans Rosling vid Karolinska Institutet som är grundaren till Gapminder, ett användarvänligt visualiseringsprogram som visar globala välbefind- och hälsostatistiska trender. [24]

Processeffekt: Projektet hade i utgångsläget ett tekniskt koncept och tillämpning (steg 2). Projektet genererade två prototyper, vid uppföljningen prövades Lifestyle i en relevant miljö (4) medan Scientific genomgick grundläggande modifieringar (steg 3).

Uppnådda effekter: Forskningen har resulterat i produkter som har använts i klinisk prövning, alternativt forskningen har resulterat i en produkt som endast är avsedd för forskningsändamål (D).

Ding, B., et al. (2011). "GEIRA: gene-environment and gene-gene interaction research application." *Eur J Epidemiol* **26**(7): 557-561.

Baarnhielm, M., et al. (2013). "Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis." *Mult Scler.*

Beecham, A. H., et al. (2013). "Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis." *45*(11): 1353-1360.

Field, J., et al. (2013). "Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis." *Nat Genet.*

Frisell, T., et al. (2013). "Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age." *Arthritis Rheum* **65**(11): 2773-2782.

Gazal, S., et al. (2014). "Identification of secreted phosphoprotein 1 gene as a new rheumatoid arthritis susceptibility gene." *Ann Rheum Dis.*

Cyillenbergh, A., et al. (2014). "Variability in the CIITA gene interacts with HLA in multiple sclerosis." *Genes Immun.*

Hedstrom, A., et al. (2013). "Smokers run increased risk of developing anti-natalizumab antibodies." *Mult Scler.*

Hedstrom, A. K., et al. (2014). "Alcohol as a Modifiable Lifestyle Factor Affecting Multiple Sclerosis Risk." *JAMA Neurol.*

Maehlen, M. T., et al. (2013). "Genetic risk scores and number of autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis.*

Fall 10: Framtida produktion av insulin – optimala stödstrukturer för tillväxt av funktionella Langerhanska öar (2009-00208)

Forsknings-/tillämpningsområde: Regenerativ medicin.

Projektledare: My Hedhammar, forskare vid Sveriges lantbruksuniversitet.

Bakgrund: Diabetes är en sjukdom som ökar i hela världen, framförallt i utvecklingsländer.[25] Vid diabetes har beta-cellerna i bukspottskörteln en nedsatt funktion vilket påverkar insulinproduktionen. Projektgruppens vision är att kunna erbjuda personer med diabetes fungerande beta-celler genom transplantation. Problemet är att transplanterade celler oftast inte fungerar i den nya miljön då de är beroende av sin naturliga omgivning som förstörs vid isoleringen inför transplantationen. Detta leder till att cellerna är svåra att odla och därmed också svåra att studera. För att öka överlevnaden hos beta-celler har forskargruppen framställt

en så kallad matris av spindeltrådsprotein som beta-cellerna kan växa i. Spindeltrådsproteinet (kallat Spiber) bildar spontant fibrer och var redan utvecklat av gruppen vid projektstart. Matriserna är också värdefulla för forskningsändamål då cellerna kan hållas vid liv i forskningssyfte. Idag överlever beta-cellerna endast något dygn utanför kroppen och det behövs celler från fyra donatorer för att en transplantation på människa ska kunna genomföras.

Resultat: Forskargruppen har visat att det går att bilda nya cellöar i matrisen vilket har lett till ytterligare prekliniska studier. Det kommer dröja ungefär ett år tills de prekliniska testerna är avslutade. Därefter krävs ny finansiering då kostnaderna för kommande kliniska studierna är mycket höga, enligt My Hedhammar. Forskningen har lagt grunden till många olika potentiella tillämpningar. Gruppen har också testat hur andra celltyper och vävnadstyper klarar sig i de olika matriserna.

Det projekt som var finansierat av VINNOVA är avslutat men fortsatt forskning sker utifrån uppnådda resultat. I nuläget finns det ingen färdig produkt och därmed inga avläsbara effekter. För närvarande pågår utprovning av olika matriser. Forskningen befinner sig i ett pre-kliniskt stadium med tester på möss för att undersöka om betacellerna överlever transplantationen och för att upptäcka eventuella biverkningar.

Betydelsen av stödet från VINNOVA: Anslaget från VINNOVA hade enligt My Hedhammar stor betydelse i och med att tvärvetenskapligt samarbete kan vara svårt att genomföra när ett projekt har flera inriktningar, som i detta fall där funktion av biomaterial och applikation av biomaterial kombineras. Kontinuerlig rapportering till VINNOVA gav ett bra stöd till projektet då det ledde till en intern kontroll och det blev tydligt vad som behövdes göras och när det skulle vara klart.

Processeffekt: Vid projektstart fanns ett utvecklat koncept (steg 2). Idag genomförs prekliniska studier och modifiering av innovationen (steg 3).

Uppnådda effekter: Forskningen har resulterat i kunskaper som med stor sannolikhet i fortsättningen kommer att leda till en produkt eller metod som kan användas i hälso- och sjukvården (E).

Jaudzems, K., et al. (2012). "pH-dependent dimerization of spider silk N-terminal domain requires relocation of a wedged tryptophan side chain." *J Mol Biol* **422**(4): 477-487.

Muller, C., et al. (2011). "Woven electrochemical transistors on silk fibers." *Adv Mater* **23**(7): 898-901.

Rising, A., et al. (2011). "Spider silk proteins: recent advances in recombinant production, structure-function relationships and biomedical applications." *Cell Mol Life Sci* **68**(2): 169-184.

Widhe, M., et al. (2010). "Recombinant spider silk as matrices for cell culture." *Biomaterials* **31**(36): 9575-9585.

Widhe, M., et al. (2012). "Invited review current progress and limitations of spider silk for biomedical applications." *Biopolymers* **97**(6): 468-478.

Widhe, M., et al. (2013). "Recombinant spider silk with cell binding motifs for specific adherence of cells." *Biomaterials* **34**(33): 8223-8234.

Fall 11: Tillväxt och utveckling med modersmjölksersättning (TUMME-studien) (2009-00209)

Forsknings-/tillämpningsområde: Barnnutrition, livsmedel.

Intervjupersoner: Olle Hernell, professor vid Umeå universitet & Catharina Tennefors, FoU direktör vid Semper.

Bakgrund: Bröstmjolk ger nyfödda all den energi och näring de behöver, dessutom innehåller bröstmjölken faktorer nödvändiga för nervsystemets utveckling samt ger ett skydd mot infektioner och kroniska sjukdomar. Det finns skillnader mellan barn som har ammat och de som har fått modersmjölksersättning. Vissa skillnader som tillväxtmönster är väl belagda medan andra såsom kognitiv utveckling och infektioner är mer oklara. [26, 27] Målet med detta projekt var att utveckla en mjölksättningsprodukt som minskar skillnaden i utveckling hos barn uppfödda med modersmjölksersättning jämfört med ammade barn.

Resultat: Forskningsprojektet resulterade i en ny typ av modersmjölksersättning. Under projekttiden genomfördes också en större randomiserad dubbelblind studie där den nya modersmjölksersättningen jämfördes med traditionell modersmjölksersättning samt amning. De barn som ingick i studien har följts upp efter 6 och 12 månader. En första vetenskaplig artikel är nyligen publicerad och ytterligare tre manuskript är under bearbetning. En doktorsavhandling utgående från studien kommer att försvaras under våren 2014. Enligt Olle Hernell kommer forskargruppen arbeta med att sprida resultaten från den vetenskapliga utvärderingen. Enligt Catharina Tennefors vid Semper, arbetar företaget för att få en patentansökan godkänd.

Forskargruppen har presenterat tidiga resultat vid två vetenskapliga kongresser. [28] Barn som fått den nya modersmjölksersättningen har färre öroninflammationer jämfört med barn som fått traditionell modersmjölksersättning. Vid 12-månadersuppföljningen hade barnen som fått den nya modersmjölksersättningen bättre resultat vid testning av kognitiv funktion jämfört med de barn som fått traditionell modersmjölksersättning. Däremot var det ingen skillnad i tillväxt mellan barnen som fått den nya eller traditionella modersmjölksersättningen. [29] Under hösten 2013 började också långtidsuppföljningen av de barn som ingått i studien och som idag är 6-7 år.

Barn som av någon anledning inte kan bli ammade skulle med denna modifierade ersättning kunna få ett bättre alternativ jämfört med traditionell bröstmjölksersättning. Möjliga hälsoeffekter är färre infektioner och därmed färre sjukhusvistelser. Även antalet sjukfrånvarodagar för föräldrar skulle kunna minska. [28] Den nya modersmjölksersättningen kan få stor betydelse i utvecklingsländer där infektioner är vanliga. [30]

Betydelsen av stödet från VINNOVA: VINNOVA stod för 50 procent av den totala finansieringen. Anslaget var enligt Olle Hernell viktigt för att kunna genomföra de kliniska prövningarna.

Processeffekt: Vid projektets start fanns en framtagen prototyp (steg 3). Efter avslutat projekt pågår analys av en genomförd klinisk prövning (steg 5).

Uppnådda effekter: Forskningen har resulterat i en produkt i en tidig spridningsfas (C).

Timby N, Domellof E, Hernell O, Lonnerdal B, Domellof M. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. Feb 5 2014.

Hernell, O. (2011). "Human milk vs. cow's milk and the evolution of infant formulas." *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* **67**: 17-28.

Hernell, O. (2012). "Current safety standards in infant nutrition--a European perspective." *Ann Nutr Metab* **60**(3): 188-191.

Holgerson, P. L., et al. (2013). "Oral microbial profile discriminates breast-fed from formula-fed infants." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **56**(2): 127-136.

Fall 12: Naturliga antikroppar mot fosforylkolin: riskmarkör och immunologisk behandling mot hjärtkärlsjukdom och Alzheimers sjukdom (2009-00217)

Forsknings-/tillämpningsområde: Hjärt- kärlsjukdom, inflammatoriska sjukdomar.

Intervjuperson: Johan Frostegård, professor vid Karolinska Institutet.

Bakgrund: Över 500 miljoner människor i världen lider av olika typer av hjärt-kärlsjukdomar, som är den främsta dödsorsaken i västvärlden och står för över 40 procent av alla dödsfall. Flera av världens mest förskrivna läkemedel används för behandling av hjärt-kärlsjukdomar och den globala försäljningen inom terapiområdet uppgår till omkring 100 miljarder USD. [31] Målet för detta forskningsprojekt var att utveckla diagnostik och behandling vid hjärt-kärlsjukdom, men även vid Alzheimer och andra kroniska inflammatoriska sjukdomar. Låga nivåer av en antikropp i immunsystemet kallad anti-PC indikerar en förhöjd risk för framtida hjärt-kärlsjukdom. Anti-PC skulle kunna användas som en markör för att identifiera vilka patienter med akut hjärtinfarkt som löper högre risk för ytterligare händelser. [31, 32] Projektgruppen ämnade även utveckla två potentiella läkemedelskandidater för hjärt-kärlsjukdomar, PC-mAb och Annexin A5. PC-mAb är en antikropp med egenskap av att återställa nivån av anti-PC som verkar skyddande för hjärtat, samt förhindra sekundära hjärt-kärlshändelser efter akut hjärtinfarkt. PC-mAb skulle då användas som immunisering då antikropparna (anti-PC) ökar. Annexin A5 är ett protein som i djurstudier visats förhindra bland annat inflammation och skulle därmed användas med syftet att förhindra komplikationer efter kärlkirurgi. [31] De potentiella behandlingsprinciperna är dessutom viktiga komponenter i diagnostiseringsverktyget CVDefine som mäter nivån av IgM-antikroppar mot fosforylkolin (anti-PC) i blodet. [33] CVDefine används sedan tidigare i forskningssyfte, även innan forskargruppen fick medel från VINNOVA. Det var i samband med utveckling av CVDefine intresset för PC-mAb och Annexin A5 väcktes och gav upphov till fortsatt forskning. Målet är att CVDefine ska komma att användas kliniskt inom hälso- och sjukvården, för att upptäcka de patienter som befinner sig i riskzonen för hjärt- och kärlsjukdomar. CVDefine skulle då också kunna urskilja de patienter som har bäst nytta av behandling med PC-mAb. [33]

Resultat: Företaget har fått ett patent på CVDefine beviljat i Europa och USA, men även CE-märkning i Europa och "Research Use Only-märkning" (RUO label) i USA. År 2002 startade Johan Frostegård, tillsammans med Ulf de Faire, företaget Athera som äger IP-rättigheterna till resultaten för vidareutveckling och kommersialisering. Nu arbetar Athera med att få

marknadsacceptans för CVDefine, vilket är viktigt för att generera intäkter. Utöver detta söker företaget affärsmöjligheter för att få högre testvolymmer på kliniska laboratorier genom avtal med diagnostikföretag.

Forskargruppen har vidareutvecklat och konfirmerat fynden kring anti-PC och utvecklat helt nya hypoteser baserat på fynd inom projektet. Läkemedelskandidaterna, som baseras på PC-mAb respektive Annexin A5, befinner sig i prekliniska faser. [32] Ingen av produkterna forskargruppen arbetar med har ännu lett till några avläsbara hälsoeffekter. CVDefine har använts av andra grupper i forskningssyfte och resulterat i ny kunskap om åderförkalkningssjukdomar. I och med att en så pass stor del av befolkningen drabbas av hjärt-kärlsjukdomar har gruppens produkter stora potentiella hälsoeffekter.

Betydelsen av stödet från VINNOVA: Anslaget från VINNOVA hade enligt Johan Frostegård stor betydelse för att gruppen lyckades generera de resultat som legat till grund för patentansökan och produktutveckling.

Processeffekt: CVDefine: Vid projektstart pågick verifiering av produkten (steg 4) och vid uppföljningen befinner sig produkten i en tidig spridningsfas (steg 6) då den finns till försäljning på den europeiska marknaden. Den marknadsförs även på den amerikanska marknaden men där endast för forskningssyfte.

Läkemedel: Det fanns vid projektstart en tydlig tillämpning (steg 2) och i dagsläget befinner sig båda kandidaterna i prekliniska faser (steg 3).

Uppnådda effekter: CVDefine: Forskningen har resulterat i en produkt i en tidig spridningsfas (C).

Läkemedel: Forskningen har resulterat i kunskaper som med stor sannolikhet i fortsättningen kommer att leda till en produkt (E).

Caidahl, K., et al. (2013). "IgM-phosphorylcholine autoantibodies and outcome in acute coronary syndromes." *Int J Cardiol* **167**(2): 464-469.

Domeij, H., et al. (2013). "Annexin A5 inhibits atherogenic and pro-inflammatory effects of lysophosphatidylcholine." *Prostaglandins Other Lipid Mediat* **106**: 72-78.

Ewing, M. M., et al. (2011). "Annexin A5 therapy attenuates vascular inflammation and remodeling and improves endothelial function in mice." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **31**(1): 95-101.

Fiskesund, R., et al. (2012). "IgM phosphorylcholine antibodies inhibit cell death and constitute a strong protection marker for atherosclerosis development, particularly in combination with other auto-antibodies against modified LDL." *Results Immunol* **2**: 13-18.

Frostegard, A. G., et al. (2013). "Immunoglobulin (Ig)M antibodies against oxidized cardiolipin but not native cardiolipin are novel biomarkers in haemodialysis patients, associated negatively with mortality." *Clin Exp Immunol* **174**(3): 441-448.

Frostegard, J. (2013). "Immune Mechanisms in Atherosclerosis, Especially in Diabetes Type 2." *Front Endocrinol (Lausanne)* **4**: 162.

Rahman, I., et al. (2011). "Genetic and environmental regulation of inflammatory CVD biomarkers Lp-PLA2 and IgM anti-PC." *Atherosclerosis* **218**(1): 117-122.

Su, J., et al. (2013). "Low levels of antibodies against oxidized but not nonoxidized cardiolipin and phosphatidylserine are associated with atherosclerotic plaques in systemic lupus erythematosus." *J Rheumatol* **40**(11): 1856-1864.

Su, J., et al. (2013). "Low levels of IgM antibodies to oxidized cardiolipin increase and high levels decrease risk of cardiovascular disease among 60-year olds: a prospective study." *BMC Cardiovasc Disord* **13**: 1.

Vuilleumier, N., et al. (2010). "Anti-apoA-1 IgG and oxidized LDL are raised in rheumatoid arthritis (RA): potential associations with cardiovascular disease and RA disease activity." *Scand J Rheumatol* **39**(6): 447-453.

Fall 13: Ökad livskvalitet och hälsa hos prematurfödda barn – diagnostik, prevention och behandling av synhotande retinopati (2009-00221)

Forsknings-/tillämpningsområde: Prevention och diagnostik.

Intervjuperson: Ann Hellström, professor vid Göteborgs universitet.

Bakgrund: För tidigt födda barn löper risk att drabbas av många komplikationer. En sådan komplikation är ögonsjukdomen ROP (retinopathy of prematurity) som kan leda till synskador och i värsta fall blindhet. Ann Hellström och hennes forskargrupp vid Göteborgs universitet har forskat kring denna sjukdom vilket har resulterat i ett nytt screeningverktyg WINROP för att underlätta bedömningen av vilka barn som ligger i riskzonen att utveckla ROP. WINROP är ett online-verktyg och baseras på en algoritm som är ett resultat från Ann Hellströms tidigare forskning. I WINROP görs en manuell registrering av barnets gestationsålder och vikt varje vecka. Registreringen pågår ända fram till barnet uppnått en ålder av 35 veckor postmentstrual ålder¹. Alla barn måste initialt genomgå en ögonundersökning men därefter behöver endast de barn ligger i riskzonen för att utveckla ROP genomgå ögonundersökningar. Om ett barn ligger i riskzonen utlöser WINROP ett larm. Detta innebär att endast de barn som befinner sig i riskzonen behöver undersökas av en läkare mer än en gång.

Forskargruppen utvecklar även en preventiv behandlingsmetod, Perimplex, som kan ges till barn som riskerar att drabbas av ROP. Behandlingen innebär att tillväxthormonet IGF-1, som finns i alltför låga koncentrationer hos för tidigt födda barn, tillförs.

Syftet med projektet var dels att validera screeningverktyget WINROP, dels utveckling av behandlingen Perimplex.

Resultat: Validering av screeningverktyget WINROP har skett i 13 länder². WINROP är idag fritt tillgängligt på internet, användaren måste ansöka om att få tillgång till verktyget. Produkten är kostnadsfri, bland annat på grund av att forskargruppen vill öka kommunikationen med andra forskare och därmed få tillgång till data. WINROP används idag vid 130 neonatalenheter med 180 registrerade användare i 25 länder. I Sverige används WINROP som beslutsstöd på alla universitetssjukhus, med undantag för universitetssjukhuset i Linköping. Dessutom använder elva kliniker som samarbetar med dessa universitetssjukhus verktyget. [34] I och med att antalet

¹ Den postmenstruala åldern är den tid som har gått mellan den senaste menstruationens första dag och födseln plus tiden efter födseln

² WINROP har validerats i Sverige, USA, England, Tyskland, Schweiz, Mexiko, Kina, Sydkorea, Holland, Indien, Skottland, Kanada och Brasilien.

undersökningar kan minskas, har verktyget visat sig vara särskilt betydelsefullt i utvecklingsländer där resurserna är särskilt knappa. [35]

Den preventiva behandlingen, Premiplex, befinner sig i en fas II prövning och har sålts till läkemedelsbolaget Shire. Tillsammans med företaget fortsätter gruppen utvecklingen av ett nytt läkemedel. Genomförda kliniska prövningar har visat att inget av barnen som behandlades utvecklade synhotande ROP. Premiplex (substansen) har fått status som ett sälläkemedel ("orphan drug") i USA, vilket till exempel innebär skattelättnader vid kliniska prövningar vilket är betydelsefullt då en kommande produkt har en liten marknad. [36] Ann Hellström anser att chansen att nå ut till marknaden har ökat efter att Shire har köpt substansen.

Hälsoekonomiska effekter: Det finns avläsbara hälsoeffekter från kliniska studier. Användning av WINROP leder till att färre barn behöver genomgå stressande ögonundersökningar, vilket förbättrar barnens livskvalitet. Dessutom behöver inte läkare och annan personal undersöka lika många barn, vilket leder till både tids- och kostnadsbesparingar. Om WINROP används som screeningverktyg i hela landet skulle det innebära en kostnadsbesparing på cirka 2,6 miljoner kronor per år. Denna beräkning baseras på 2011 års siffror som innebär att omkring 600 barn skulle slippa ytterligare ögonundersökning, medan barn med förhöjd risk att utveckla ROP genomgår 0,77 stycken färre ögonundersökningar i genomsnitt. Ett mer utförligt resonemang kring beräkning av den hälsoekonomiska effekten redovisas i Bilaga 1.

Preliminära data tyder på att risken för att utveckla ROP, och därmed drabbas av synproblem och blindhet minskar vid behandling med Premiplex. Om dessa resultat verifieras i större material skulle det betyda stora hälsoförbättringar för enskilda individer, men även kostnadsbesparingar för samhället.

Betydelse av stödet från VINNOVA: I och med VINNOVAs anslag kunde forskningsgruppen avsätta de resurser som krävdes för att komma så pass långt i forskningen men också hålla tillräckligt hög kvalitet för att väcka ett läkemedelsbolags intresse att köpa prototypen. [35]

Processeffekt: WINROP: Vid projektstart fanns en prototyp (steg 5), idag är produkten etablerad och används kliniskt med avläsbara effekter (steg 7).

Premiplex: Vid projektstart hade djurexperimentella samt kartläggande studier genomförts (steg 3), och idag pågår kliniska studier i fas I och II (steg 4).

Uppnådda hälsoeffekter: WINROP: Forskningen har resulterat i en etablerad produktmetod i klinisk verksamhet med avläsbara hälsoeffekter (A).

Premiplex: Forskningen har resulterat i kunskaper som med stor sannolikhet i fortsättningen kommer att resultera i en produkt som kan användas i hälso- och sjukvården (E).

Zepeda-romero LC, Hård AL, Gomez-Ruiz LM, *et al.* Prediction of retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in a mexican population of preterm infants. *Arch Ophthalmol* 2012;130:720-3

Wu C, Vanderveen DK, Hellström A, *et al.* Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2010;128:443-7

Hård AL, Löfqvist C, Fortes Filho JB, *et al.* Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1432-6

- Fluckiger S, Bucher HU, Hellström A, *et al.* [The early postnatal weight gain as a predictor of retinopathy of prematurity]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011;228:306-10
- Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, *et al.* Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2009;127:622-7
- Wu C, Löfqvist C, Smith LE, *et al.* Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2012;130:992-9.
- Hellström A, Hård AL, Engström E, *et al.* Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009;123:e638-45

Fall 14: System för utvärdering, rekonditionering och förvaring av lungor inför transplantation (2009-00222)

Forsknings-/tillämpningsområde: Transplantation.

Intervjuperson: Peter Sebelius, VD för Vivoline.

Bakgrund: Den första lungtransplantation genomfördes år 1963, men det var först i början av 1980-talet som den första personen också överlevde lungtransplantation. Över åren har överlevnadsstatistiken förbättrats för transplantation av lungor, men den är fortfarande sämre än överlevnadsstatistiken för andra organtransplantationer. Behovet av lungor för transplantation är större än tillgången på donerade lungor. [37] Den främsta orsaken till att det råder brist på lungor är att åtta av tio donerade lungor förkastas då organen inte anses ha tillfredsställande kvalitet för att transplanteras. [38] Detta forskningsprojekt syftade till att utveckla ett system som utvärderar, rekonditionerar och förvarar lungor för transplantation. Systemet ska också möjliggöra säkrare bedömningar av organets funktion och öka andelen användbara lungor.

Resultat: Vid starten för det VINNOVA-finansierade projektet fanns en prototyp för systemet som baserades på en metod utifrån professor Stig Steens³ tidigare forskning [39]. Forskningsprojektet har genererat produkten Vivoline LS1. Produkten består av ett system med fem lägen; priming, rekonditionering, utvärdering, nedkylning och förvaring, där en lunga kan förvaras i upp till 22 timmar [40]. Med systemet kan 80-90 procent av de lungor som tidigare skulle kasserats, rekonditioneras och användas. Systemet finns på ungefär 15 kliniker runt om i världen. Det finns i Sverige, Norge, Danmark, Australien, England, Irland och i Saudiarabien. [38] I Sverige används det i Lund och i Göteborg, där de enda två klinikerna finns som enligt rikssjukvårdsavtalet får utföra lungtransplantationer.

Hälsoekonomiska effekter: Kliniska studier har genomförts där systemets egenskaper undersökts, nämligen att lungor som inte uppfyller de konventionella kraven för transplantation kan rekonditioneras med Vivoline LS1 och därefter användas för transplantation. [41, 42] Vidare är det visat att inga signifikanta skillnader uppstår mellan patienter som fått en konventionell lunga jämfört med de som fått en eller två rekonditionerade lungor. [42, 43] Tiden en lunga kan

³ Stig Steen är idag professor och överläkare inom thoraxkirurgi vid Lunds universitet. Steens forskning har lett till flera nya kliniska metoder, bland annat ex-vivo perfusion av lungor (EVLP).

förvaras utanför kroppen kan förlängas vilket till exempel gör det möjligt att operera dagtid istället för att operera akut på natten. Det ökade tidsspannet innebär även att större geografiska avstånd mellan donator och mottagare kan tillåtas, vilket öppnar upp för möjligheten till ett ökat internationellt samarbete kring utbyte av organ för donation. Vidare kan man vänta med att kalla in mottagaren för transplantation tills efter utvärderingen av tilltänkt lunga, vilket innebär mindre psykisk påfrestning för patienten. Kostnaden för systemet ligger på ungefär en miljon kronor med beräknad livslängd på cirka tio år. Baserat på 2012 års data skulle Vivoline LS1 kunna generera en samhällsekonomisk vinst på 9 miljoner kronor med ett antagande om ett värde per QALY på 500 000 kronor och 51 miljoner kronor om en QALY värderas till 1 miljon kronor. Ett mer utförligt resonemang kring den hälsoekonomiska beräkningen redovisas i Bilaga 2.

Betydelse av stödet från VINNOVA: Anslaget från VINNOVA ledde till att forskningen kunde bedrivas i en snabbare takt. Det gav också en signal till andra investerare att projektet var angeläget att satsa på.[38]

Processeffekt: Vid projektstart fanns en prototyp som testats i pre-kliniska tester (steg 3), vid uppföljningen användes produkten kliniskt med avläsbara effekter (steg 7).

Uppnådda effekter: Forskningen har resulterat i en etablerad produkt med avläsbara hälsoeffekter (A).

Wallinder, A., et al. (2012). "Transplantation of initially rejected donor lungs after ex vivo lung perfusion." *J Thorac Cardiovasc Surg* **144**(5): 1222-1228.

Wallinder, A., et al. (2013). "Early results in transplantation of initially rejected donor lungs after ex vivo lung perfusion: a case-control study." *European Journal Of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal Of The European Association For Cardio-Thoracic Surgery*.

Bartlomieij, Z., et al. (2012). "Original clinical science: Early outcomes of bilateral sequential single lung transplantation after ex-vivo lung evaluation and reconditioning." *Journal of Heart and Lung Transplantation* **31**: 274-281.

Ingemansson, R., et al. (2009). "Clinical Transplantation of Initially Rejected Donor Lungs After Reconditioning Ex Vivo." *Annals of Thoracic Surgery* **87**(1): 255-260.

Lindstedt, S., et al. (2011). "Comparative outcome of double lung transplantation using conventional donor lungs and non-acceptable donor lungs reconditioned ex vivo." *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **12**(2): 162-165.

Fall 15: Diagnostik och behandling av fetma respektive diabetes typ 2 orsakad av virus (2009-00223)

Forsknings-/tillämpningsområde: Diagnostik (primärt).

Projektledare: Catharina Lavebratt, docent vid Karolinska Institutet.

Bakgrund: Forskningsprojektet hade två mål, dels att genomföra en valideringsstudie av en modifierad diagnostisk metod i samarbete med det amerikanska företaget Obetech. Syftet var att validera ett kit för diagnostik baserat på blodprov från fingret. Dels att utveckla en antiviral metod (motverka Ad-36) för prevention eller behandling av fetma respektive diabetes typ 2.

Resultat: En valideringsstudie genomfördes i Sverige av den modifierade diagnostiseringsmetoden som visade att förekomst av antikroppar mot viruset var en markör för svår fetma ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$) vilket överensstämde med tidigare resultat från USA, Italien och Sydkorea. Studien visade också att det gick att genomföra 300 analyser per dag. Kommersiellt är denna produkt för närvarande endast tillgänglig på den amerikanska marknaden där den används för forskningsändamål. Forskargruppen har tillsammans med Obetech och företaget Kiab utarbetat en affärsplan för kommersialisering på den europeiska marknaden. Samtal pågår med potentiella investerare, men forskargruppen har ännu inte lyckats få det finansiella stöd som behövs för nästa steg.

Forskningen kring prevention och behandling genererade inte det förväntade resultatet då Ad-36 visade sig vara en markör för benign fetma, då den skyddar mot insulinresistens. Detta är i linje med nya resultat från djurstudier och in vitro studier i humana biopsier som visat uppreglering av insulinkänslighet och upptag av glukos vid infektion med Ad-36. Resultatet som visar sambandet mellan Ad-36, fetma och diabetes, används som grund för fortsatt forskning kring Ad-36 som markör för val av viktreduceringsbehandling samt undersöka om Ad-36 kan användas för identifiering av mål molekyler för utveckling av läkemedel för behandling av diabetes.

VINNOVAs stöd: Enligt Catharina Lavebratt har anslaget från VINNOVA varit avgörande och har resulterat i intressanta fynd, vilket uppmärksammats både i svenska och internationella media. Nu planerar forskargruppen att utveckla nya mål molekyler tillsammans med Science of Life Laboratory, men måste avvakta med fortsatt forskning tills ny finansiering är löst. VINNOVAs stöd avslutades innan projektet var slutfört då projektet inte uppnådde de milstolpar som var utsatta.

Processeffekt: Valideringsstudie: Vid projektstarten fanns en prototyp (steg 3) som testats kliniskt (steg 4).

Behandling och prevention: Forskningen har karaktären av grundläggande forskning vid starten (steg 1) som resulterade i ny kunskap som ännu inte omsatts i ett nytt koncept (steg 1).

Uppnådda effekter: Valideringsstudie: Forskningen har resulterat i en produkt som använts i klinisk prövning, alternativt forskningen har resulterat i en produkt som endast är avsedd för forskningsändamål (D).

Behandling och prevention: Forskningen har resulterat i kunskaper som öppnat upp för vidare/fördjupad forskning (F).

Shang, Q., et al. (2013). "Serological data analyses show that adenovirus 36 infection is associated with obesity: A meta-analysis involving 5739 subjects." *Obesity (Silver Spring)*.

Almgren, M., et al. (2012). "Adenovirus-36 is associated with obesity in children and adults in Sweden as determined by rapid ELISA." *PLoS One* 7(7): e41652.

Fall 16: Nytt koncept och ny teknik för rening av luft från virus, andra nanopartiklar och molekyler (2009-00224)

Forsknings-/tillämpningsområde: Sanering och diagnostik.

Intervjuperson: Thomas Zetterberg, styrelseledamot Detol-Scandivent AB.

Bakgrund: I dagsläget saknas det filter för luftrening med kapacitet att infånga och oskadliggöra virus, små mikroorganismer eller hälsofarliga substanser och molekyler. [44] Syftet med detta projekt var att skapa en produkt för att fånga upp små potentiellt skadliga partiklar för att användas främst i sjukhusmiljö men även i andra miljöer.

Under projekttiden skulle de partikelegenskaper som är optimala för att effektivt binda molekyler, substanser och mikroorganismer inklusive virus i DETOL-filtret identifieras. Därutöver skulle även den tekniska utrustningen för att producera flytande DETOL-filter utvecklas.

Resultat: Idag finns en färdig prototyp vars funktion testas i relevanta miljöer. Själva produkten, Scandivent, består av två enheter; den ena renar luft och den andra kan användas för infångning och diagnostik av luftburna mikroorganismer/molekyler. Viruspartiklarna fastnar nämligen på partiklar i en luftdimma som sedan kan analyseras. För att exemplifiera den relativa skillnaden i storlek på de partiklar Scandivent fångar upp jämfört med andra reningssystemen, kan man jämföra en ärt med en fotboll. [45] Scandivent är en mobil apparat som man ställer in i det rum som ska renas. En ny patentansökan har lämnats in. Företaget förväntar sig att patentet kommer att vara godkänt inom 2-3 år.

Produkten har ännu inte börjat användas men företaget har fått en förfrågan från Saudiarabien om att leverera cirka 200 apparater under 2014. Det är viktigt för Scandivent AB att de får igenom de affärsavtal som ligger under förhandling med olika finansörer. För övrigt pågår tester i kliniska miljöer. De första resultaten förväntas vara klara i december 2014. Till årsskiftet 2014/2015, är förhoppningarna att projektgruppen har en, för kliniskt ändamål, användbar utrustning. Samtal pågår bland annat angående ett samarbete med Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Produkten har potential att leda till både positiva hälsoeffekter och kostnadsbesparingar, det finns ännu inga data som visar dessa effekter. Produkten kan även användas i hemmen och på offentliga platser för att till exempel minska luftburna allergier. Om DETOL-filtret till exempel används i väntsalar på sjukhus kan den förhindra att sjukdomar sprids. Dessutom behöver man inte byta ut hela ventilationssystemet för att få bättre luft utan man behöver endast investera i den tekniska apparaten av DETOL-filtret och därefter är vätskan det enda som behöver bytas ut med jämna mellanrum.

Betydelse av stödet från VINNOVA: Enligt Thomas Zetterberg hade anslaget från VINNOVA stor betydelse i uppstartsfasen av projektet. Utan VINNOVAs stöd hade projektgruppen inte kommit så långt som de har gjort idag. Finansieringen från VINNOVA avbröts dock då gruppen inte kunde uppfylla de krav som fanns uppställda. Thomas Zetterberg sammanfattar det hela som att de har gjort vad de kan ur forskningssynpunkt, nu krävs nya kunskaper för kommer-

sialisering och spridning. Thomas Zetterberg ser mycket positivt på VINNOVAs programidé att stimulera till ökat samarbete mellan forskare och innovatörer/entreprenörer.

Processeffekt: Vid projektstart fanns det ett utvecklat koncept (steg 2) som under projekttiden utvecklades till en prototyp som testas i relevant miljö (steg 4).

Uppnådda effekter: Forskningen har resulterat i en produkt som hittills endast använts i forskningssyfte (D).

Fall 17: Nanomaterial för stamcellsdelning, migrering och differentiering till neuronal fenotyper (2009-00227)

Forsknings-/tillämpningsområde: Neurovetenskap, neurologi.

Intervjuperson: Georg Kuhn, professor vid Göteborgs Universitet

Bakgrund: För neurodegenerativa sjukdomar, så som Alzheimers och Parkinsons sjukdom, är regenerativ medicin ett viktigt forskningsområde då hjärnans kapacitet att ersätta gamla neuroner är mycket begränsad. Detta forskningsprojekt syftade till att undersöka möjligheterna att skapa en miljö där nervceller från hjärna kan utvecklas med hjälp av biokompatibla eller nedbrytbara nanofibrer.

Resultat: Projektet har genererat en tredimensionell matris för odling av stamceller för transplantationsändamål. Det primära målet var att undersöka om det går att bibehålla stamcellerna i en specifik fas i utvecklingen, för att säkerställa att stamcellernas slutgiltiga egenskaper överensstämde med de önskade. Produkten marknadsförs men har ännu inte sålts till någon kund. Gruppen konkurrerar med ett mer etablerat företag med mer resurser och vilka utvecklat en likartad tredimensionell matris. Georg Kuhn uppfattar ändå projektet som en framgång eftersom de lyckades nå sitt mål och resultatet har lett till nya samarbetsprojekt.

Betydelsen av stödet från VINNOVA: Enligt Georg Kuhn var anslaget från VINNOVA avgörande för projektet. Utan anslaget hade gruppen inte haft möjlighet att involvera två doktorander vilka möjliggjorde samarbete mellan två olika laboratorier.

Processeffekt: Projektet inleddes med grundläggande forskning då man sökte efter nya biomaterial för att utveckla matriser för odling av stamceller (steg 1). Idag finns en färdig produkt som är kommersiellt tillgänglig (steg 6).

Uppnådda effekter: Forskningen har resulterat i en produkt i en tidig spridningsfas (C).

Puschmann, T.B., de Pablo, Y., Zandén, C., Liu, J., Pekny, M. (2013) Coated electrospun polyurethane nanofiber scaffolds induce formation of 3D networks of neurons and minimize reactivity of contaminating glial cells **Tissue Eng. Part C Methods**, PubMedID: 24102451.

Puschmann, T.B., Zandén, C., Lebkuechner, I., Philippot, C., de Pablo, Y., Liu, J., Pekny, M. (2013): HB-EGF affects astrocyte morphology, proliferation, differentiation and the expression of intermediate filament proteins. **J. Neurochem.**, PubMedID: 24188029

Pekny, M., Wilhelmsson, U., Pekna, M. (2013) The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis. **Neurosci. Letters**, *in press*

Zandén, C., Erkenstam, N., Padel, T., Wittgenstein, J., Liu, J., Kuhn, H.G., Stem cell responses to plasma surface modified electrospun polyurethane scaffolds. **Nanomedicine**, *in revision*

Puschmann, T. B., et al. (2013). "Bioactive 3D cell culture system minimizes cellular stress and maintains the in vivo-like morphological complexity of astroglial cells." *Glia* 61(3): 432-440.

Fall 18: Fotonräknande detektor för användning i mammografisystem med möjlighet att skapa tredimensionella bilder (2010-00495)

Forsknings-/tillämpningsområde: Cancer, bilddiagnostik.

Intervjuperson: Christer Ullberg, teknisk chef på XCounter AB.

Bakgrund: Mammografi används för bröstundersökning av kvinnor. Syftet med projektet var att utveckla en ny röntgendetektor för användning vid mammografi för att framställa tredimensionella bilder. Med hjälp av den nya tekniken ska det bli lättare att upptäcka tumörer med hjälp av kontrastmedel.

Resultat: Företaget XCounter har utvecklat en detektor som är avsedd att ingå som en komponent i ett prototypsystem för mammografi CT (datortomografi). Systemet ska möjliggöra en tredimensionell rekonstruktion av bröstet i vilken man kan bläddra mellan olika lager i vävnaden. Med hjälp av den nya typen av detektor ska stråldosen till patienten kunna minskas och den diagnostiska säkerheten förbättras. En kommersiell partner har identifierats och samarbete påbörjats. Den framtida användningen av XCounters detektor i hälso- och sjukvård är beroende av det företag som utvecklar systemet där detektorn är en komponent. Ett förbättringsarbete av detektorprototyp pågår fortfarande. Kliniska studier kommer att genomföras när prototypen av det större systemet är klar.

Potentiella hälsoeffekter kan möjligen uppnås genom upptäckt av cancer i ett tidigare skede och säkrare diagnoser. Det företag som har köpt detektorprototypen från XCounters, planerar att börja studera systemets prestanda 2013/2014, vilket innebär att produkten tidigast kommer att användas på patienter år 2015.

Betydelsen av stödet från VINNOVA: Enligt Christer Ullberg hade anslaget från VINNOVA en relativt stor betydelse, det ledde till att gruppen kunde börja med projektet redan innan de slutit avtal med den kund som nu har köpt prototypen. Det gav företaget en säkerhet som ledde till att de kunde börja utveckla sin prototyp tidigare.

Processeffekt: Projektet utgick från ett väl formulerat koncept (steg 2) och har genererat en produkt (steg 6).

Uppnådda effekter: Forskningen har resulterat i en produkt som används i forskningssyfte (D).

Ullberg C, Urech M, Weber N, Engman A, Redz A, Henckel F. Measurements of a dual-energy fast photon counting CdTe detector with integrated charge sharing correction. 2013.

Fall 19: Global Proteome Survey: Produktion av CIMS-antikroppar för att analysera proteomet (2009-01409)

Forsknings-/tillämpningsområde: Cancer

Intervjuperson: Carl Borrebaeck, vicerektor och professor vid Lunds Universitet

Bakgrund: Projektet har utvecklat en teknik som kan användas till att identifiera nya biomarkörer för komplexa sjukdomar och för att hitta nya läkemedelskandidater. Tekniken baseras på analys av proteininnehållet i serum och i tumörer. Information från en sådan analys kan användas, dels i ett prognostiskt syfte för att bedöma hur en tumör kan komma att utvecklas och dels för att studera hur tumörer svarar på olika typer av behandling.

Resultat: Tekniken är fortfarande under utveckling och är patenterad av forskargruppen. I en första studie har gruppen testat metoden som komplement till patologernas analyser vid gradering av bröstcancertumörer. Denna utveckling befinner sig just nu i en prevaliderande och valideringsfas.

Gruppen arbetar nu med att undersöka möjligheterna för att kommersialisera produkten och på det viset implementera den i hälso- och sjukvården. Vid kommersialisering av en produkt är hälsoekonomiska studier viktiga menar Carl Borrebaeck. Han menar att den typen av studier på ett värdefullt sätt visar de potentiella ekonomiska och hälsorelaterade vinsterna, vilket påverkar implementeringsprocessen.

Betydelsen av stödet från VINNOVA: Carl Borrebaeck menar att utan anslaget från VINNOVA hade forskargruppen inte kunnat ta fram de metoder som förhoppningsvis kommer att användas i läkemedelsindustrin och inom sjukvården. Eftersom gruppens forskning närmar sig kommersialiseringsstadiet går det, enligt Carl Borrebaeck, inte att få bidrag från Vetenskapsrådet, som i huvudsak finansierar forskning på ett tidigare stadium och SSF har inte heller denna typ av anslag. Carl Borrebaeck vill också framhäva att han ser väldigt positivt på att VINNOVA lyft fram kravet på hälsoekonomiska utvärderingar av innovationer eftersom det är ett viktigt underlag vid beslut om införande.

Processeffekt: Projektet startade med grundläggande forskning (steg 1) och har i dagsläget en prototyp som de jobbar med att vidareutveckla (steg 4).

Uppnådda effekter: Forskningen har resulterat i kunskaper som med stor sannolikhet i fortsättningen kommer att leda till kommersialiserbaren produkt eller metod som kan användas i hälso- och sjukvården (E).

Olsson, N., et al. (2013). "Grading breast cancer tissues using molecular portraits." *Mol Cell Proteomics*.

Olsson, N., et al. (2012). "Quantitative proteomics targeting classes of motif-containing peptides using immunoaffinity-based mass spectrometry." *Mol Cell Proteomics* **11**(8): 342-354.

Olsson, N., et al. (2012). "Epitope-specificity of recombinant antibodies reveals promiscuous peptide-binding properties." *Protein Sci* **21**(12): 1897-1910.

Olsson, N., et al. (2011). "Proteomic analysis and discovery using affinity proteomics and mass spectrometry." *Mol Cell Proteomics* **10**(10): M110.003962.

3.2 Processresultat

De 19 studerade projekten inkluderar totalt 23 olika potentiella eller färdiga produkter/metoder. I tabell 2 redovisas progressen för respektive produkt enligt innovationstrappan. Trappan med dess sju steg kan karaktäriseras som en ordinalskala, som möjliggör inordning av vissa storheter eller egenskaper som inte kan mätas på en objektiv numerisk skala men ändå kan rangordnas. Totalt nio projekt har förflyttat sig ett steg, därefter har åtta projekt förflyttat sig

två steg. Vid uppföljningen var det totalt tre produkter som nått till steg sju i TRL-trappan (fall 4, 13 samt 14), se tabell 2. Två projekt har inte redovisat någon förflyttning under projekttiden (fall 3 och fall 15). En anledning är att forskningen var så pass grundläggande att det krävs fortsatt forskning innan gruppen möjligen kan ta nästa steg i processen. Den största förflyttningen, från steg 1 till steg 6, stod fall 17 för.

Tabell 2 Projektens utveckling från projektstart till uppföljning efter innovationstrappan (TRL-trappan)

STEG	1	2	3	4	5	6	7
FALL 1		●	→				
FALL 2		●	→				
FALL 3	●						
FALL 4				●	→		
FALL 5		●	→				
FALL 6			●	→			
FALL 7		●	→				
FALL 8		●	→				
FALL 9A		●	→				
FALL 9B		●	→				
FALL 10		●	→				
FALL 11			●	→			
FALL 12A				●	→		
FALL 12B		●	→				
FALL 13A				●	→		
FALL 13B			●	→			
FALL 14			●	→			
FALL 15A			●	→			
FALL 15B	●						
FALL 16		●	→				
FALL 17	●	→					
FALL 18		●	→				
FALL 19	●	→					

3.3 Uppnådda effekter

Utifrån ett effektperspektiv sammanfattas i tabell 3 hur många projekt som klassificerats i respektive kategori. Det framgår att två projekt har resulterat i produkter med avläsbara hälsoeffekter. Flertalet projekt har resulterat i en eller flera produkter som hittills använts i forskningssyfte dvs. produkterna är fortfarande föremål för kliniska prövningar eller är enbart

avsedda att användas för forskningsändamål. Den senare kategorin är produkter som nått till slutanvändning men kommer inte att resultera i direkt avläsbara hälsoeffekter.

Tabell 3 Projekten fördelade efter klasstillhörighet avseende effekter

KLASS	KRITERIER	ANTAL
A	Forskningen har resulterat i en etablerad produkt med avläsbara hälsoeffekter.	2
B	Forskningen har resulterat i en etablerad produkt som används i hälso- och sjukvården, men utan avläsbara hälsoeffekter.	0
C	Forskningen har resulterat i en produkt i tidig spridningsfas (i hälso- och sjukvård).	3
D	Forskningen har resulterat i en produkt som använts i klinisk prövning eller för forskningsändamål (gäller produkter avsedda för forskning)	12
E	Forskningen har resulterat i kunskaper som med stor sannolikhet i fortsättningen kommer att leda till en kommersialiserbar produkt som kan användas i hälso- och sjukvården (t.ex. kliniska prövningar på patienter pågår).	5
F	Forskningen har resulterat i kunskaper som öppnat upp för vidare/fördjupad forskning.	2
G	Forskningen har med stor sannolikhet inte bidragit till en produkt eller kunskaper som kommer att leda till en produkt.	0

I tabell 4 ges en överskådlig bild över varje projekts klassificering avseende uppnådda hälsoeffekter.

Tabell 4 Klassificering av respektive projekt utifrån uppnådda hälsoeffekter

FALL	PROJEKTNAMN	KLASS.
1	Ny immunologisk terapi och diagnostik vid hjärtsjukdom	D
2	Ny selenbaserad PET-teknologi	D
3	Trigger av programmerad celledöd: en mekanism för utveckling av nya antibiotika	F
4	Lamininmatrix - Operativsystem för stamcellsodling, celldifferentiering och human cellterapi	D
5	Inflammation och angiogenes; ny behandlingsstrategi	E
6	En ny implanterbar hörapparat	D
7	TeleCoach - automatiserat telefonstöd i psykiatri med fokus på alkohol	D
8	Multifunktionella Nanoprober för medicinsk avbildning	E
9	Riskminder - ett visualiseringsprogram för genmiljö interaktioner	D och D
10	Framtida produktion av insulin – optimala stödstrukturer för tillväxt av funktionella Langerhanska öar	E
11	Tillväxt och utveckling med modersmjölksersättning (TUMME-studien)	C
12	Naturliga antikroppar mot forförykolin: riskmarkör och immunologisk behandling mot hjärtsjukdom och Alzheimers sjukdom	C och E
13	Ökad livskvalitet och hälsa hos prematurfödda barn - diagnostik, prevention och behandling av synhotande retinopati	A och E
14	Organtransplantationssystem	A
15	Diagnostik och behandling av fetma respektive diabetes typ 2 orsakad av virus	D och F
16	Nytt koncept och ny teknik för rening av luft från virus, andra nanopartiklar och molekyler som fyller ett hittills icke tillgodosett behov	D
17	Nanomaterial för stamcellsdelning, migrering och differentiering till neuronal fenotyper	C
18	Fotonräknande detektor för användning i mammografisystem med möjlighet att skapa tredimensionella bilder	D
19	Global Proteome Survey: Produktion av CIMS-antikroppar för att analysera proteomet	E

4 Långtidsuppföljning av sju projekt inom medicinsk teknik från 2008 års effektanalys

År 2009 publicerades rapporten ”Investering i hälsa – Hälsoekonomiska effekter av forskning inom medicinsk teknik och innovativa livsmedel”. [3] Rapporten var en uppföljning av vad som kommit ut av statlig forskningsfinansiering från VINNOVA, STU och Nutek inom medicin-teknisk och livsmedelsankuten forskning. Arbetet omfattade en kartläggning av forskningsaktiviteten, samt en metodutveckling för att studera eventuella hälsoekonomiska effekter utifrån ett samhällsperspektiv och hur forskningsprojekt samverkar med annan forskning och med det omgivande samhället. Syftet var att undersöka vad forskningen resulterat i och hur resultaten användes vidare. För att åskådliggöra detta gjordes fallstudier av 21 projekt som fått finansiering från VINNOVA, STU eller Nutek.

Det har idag gått fem år sedan denna effektanalys genomfördes. Eftersom det ofta tar lång tid innan ett utvecklingsprojekt resulterar i en produkt och ytterligare tid innan produkten spridits och eventuella effekter av användningen kan spåras är det intressant att genomföra en uppföljning av projekten i ett längre tidsperspektiv. För ett antal utvalda projekt har vi därför genomfört en långtidsuppföljning för att undersöka vad forskningen, resulterat i sedan effektanalysen år 2008. Denna uppföljning baseras till största delen på litteraturdata som vi fått fram genom att följa vad som skrivits om produkten/metoden eller företaget på Internet och i databaser såsom PubMed och Google patent. För att få ytterligare information har även två intervjuer gjorts med personer som är eller varit verksamma i de olika fallen.

4.1 Material och resultat från 2008 års effektanalys

Utgångspunkten i den tidigare studien år 2008 var att identifiera områden där produkter utvecklats, fått spridning och använts, och för vilka den bakomliggande forskningen kunde kopplas till projekt med VINNOVA-, STU- eller Nutek-stöd. Efter en första filtrering av det omfattande datamaterialet återstod 223 dataposter/beviljade projektmedel. Dessa kunde hänföras till 97 projekt eller tillämpningsområden. Totalt valdes 21 projekt att ingå i studien, varav 20 projekt var slumpmässigt utvalda. Det projekt som inte valdes slumpmässigt ingick i studien på grund av särskild lämplighet som studieobjekt. Studien byggde till stor del på telefonintervjuer som genomfördes med personer som på olika sätt hade anknytning till de olika projekten, antingen på forskningsnivå eller för vidareutveckling och/eller kommersialisering av en produkt. Frågorna som ställdes under intervjuerna var avsedda att besvara hur långt man kommit inom forsknings-/tillämpningsområdet, vilken forskning som låg bakom det som uppnåtts, hur resultaten använts vidare samt vilken betydelse finansiärerna haft.

Efter genomförda intervjuer och litteraturstudier klassificerades de 20 slumpmässigt valda projekten med avseende på hur långt man kommit i en innovations- och spridningsprocess (tabell 5). I tio fall hade forskningen lett till etablerade produkter i sjukvården (A och B), varav sju

genererat någon typ av hälsoeffekt (A). I tre av fallen fanns produkter som användes, men där det var svårt att koppla dessa till hälsoeffekter (B). Fem projekt hade genererat produkter som sedan inte introducerats på sjukvårdsmarknaden (D). Anledningen uppgavs ofta vara brist på kapital. Andra användes enbart i forskningssyfte. Tre fall resulterade i kunskap som bedömdes kunna vidareförädlas till en produkt (E). För två fall gick det inte att få fram information om vad forskningen lett till.

Tabell 5 Klassificering av projekt som följdes upp 2008 enligt en skala från A till F⁴. [3]

CASE	PROJEKT BENÄMNING	KLASS
1	Diagnos av neurodegenerativa sjukdomar/hjärnskador	B
2	Medicinska tillämpningar av högeffektlasrar	D
3	Medicinsk sensortechnik	*
4	Flödes- och trycksensorer, mikromekanik i kisel	A
5	Kontroll av flöde och blandning i ventilatorer	E
6	IT-system, medicinsk informatik	*
7	Optisk teknik för blodflödesregistrering	D
8	Fiberoptisk trycksensor	E
9	SACS-baserad distanskonsultation	B
10	Digital röntgen och bildhanteringssystem	A
11	Stereotaktisk kirurgi och intracerebral guidning	A
12	Biologisk funktion hos ytor på implantat	A
13	Radiostereometrisk analys	B
14	Ytanalyser av metallimplantat	A
15	Lab-on-a-chip och microsystem	D
16	Lasertermisystem och terapeutisk strålning	E
17	Bildröntgen - angiokardiografi	D
18	Benförankrad hörapparat, BAHA	A
19	Mikromuskler	D
20	Ögonstyrning	A
21	ST-analys för övervakning av förlösningar (ej slumpmässigt utvalt fall)	A

*Information saknades för att kunna klassificera projektet

4.2 Val av fallstudier i långtidsuppföljningen

De projekt som valdes ingå i långtidsuppföljningen var nummer 1, 4, 7, 11, 15, 18 och 21. Projekten valdes utifrån den klassificering som gjordes vid utvärderingen från år 2009. Utgångspunkten var att främst inkludera projekt som klassificerats med A eller B, dvs. de som lett till etablerade produkter, för att försöka uppskatta värdet i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. Två projekt som

⁴ I rapporten från 2009 användes en skala från A till F för att klassificera de olika projekten. Vid analys av projekten från programmet Innovationer för framtidens hälsa modifierades skalan att istället gå från A till G. Projekten är alltså inte direkt jämförbara.

klassificerats på en lägre nivå valdes också att ingå i långtidsuppföljningen utifrån en subjektiv bedömning av potentialen vid förra utvärderingen. Vidare har en uppföljning gjorts av det projekt som vid förra utvärderingen var det enda där en hälsoekonomisk utvärdering gjorts på basis av ett större klinisk material. Detta fall valdes därför att användningen av metoden var ifrågasatt och att spridningen av metoden därför inte hade tagit fart vid tidpunkten för den förra effektanalysen.

4.3 Fallbeskrivningar

Fall 1 långtidsuppföljning - Diagnos av neurodegenerativa sjukdomar/hjärnskador (tidigare case 1)

Forskningen fick anslag från Nutek i början av 1990-talet och hade resulterat i en etablerad produkt vid effektanalysen år 2008. Den hade då inte fått någon tillämpning i ordinarie hälso- och sjukvård. Den teknologi som togs fram bygger på detektion av proteinet S100B som läcker ut från degenererande nervceller. Företaget Sangtec Medical AB hade specialiserat sig på tester inom cancer- och hjärnskadeområdena och detektion av S100B i blod är en metod som kan användas kliniskt för diagnos av skallskada. Idag har en klinisk tillämpning av metoden övervägts på flera håll.

Enligt en litteraturöversikt, publicerad i maj 2013 på Best Evidence Topics, Emergency Department at Manchester Royal Infirmary, är metodens sensitivitet hög men specificiteten låg. Översiktens slutsats är att det saknas evidens för att metoden skulle tillföra något värde utöver det som rekommenderas i gällande engelska riktlinjer för diagnos av skallskada.[46]

En skandinavisk gruppering av forskare och läkare argumenterar dock för att det är dags att införa metoden som ett komplement till datortomografi (CT) för att sälla bort de patienter som inte behöver undersökas med CT. [47] Därmed kan man minska den totala stråldosen som patienterna utsätts för. Höga stråldoser i samband med en ökad användning av CT är ett problem som de nordiska strålsäkerhets-myndigheterna uppmärksammat på senare år. S100B-analys finns tillgänglig vid de flesta sjukhus och kostar uppskattningsvis 10–30 procent av priset för en CT-undersökning. [46] En potentiell hälsovinst om metoden införs är minskad risk för patienten att insjukna i strålningsinducerad cancer.

Uppnådda hälsoekonomiska effekter: Forskningen har resulterat i en etablerad produkt med avläsbara hälsoeffekter (A, tidigare B).

Fall 2 långtidsuppföljning - Flödes- och trycksensor baserad på mikromekanik i kisel

(tidigare case 4)

Under mitten av 1990-talet fick professor Göran Stemme på KTH anslag från Nutek inom programmet Minimalinvasiv medicinteknik. Bakgrunden till projektet kunde spåras till Lars Tenerz och företaget Radi Medical Systems AB där man utvecklat en teknologi för att mäta blodtrycket i hjärtats kranskärl. Efter samarbetet med KTH fick företaget fram en kommersiellt

gångbar produkt som marknadsfördes under namnet PressureWire. Forskningsstödet beskrevs som litet men betydelsefullt av både Tenerz och Stemme.

PressureWire är idag en produkt som säljs i stora delar av världen. Teknologin är en mikro-sensor som kan monteras i en s.k. guidewire som används vid minimalinvasiva kranskärls-operationer. Detta möjliggör mätning av blodtrycket i hjärtats kranskärl i realtid under operation. Genom att mäta trycket i hjärtats kranskärl är det möjligt att individanpassa den medicinska åtgärden bättre än om man enbart använder sig av röntgenbilder av hjärtats kranskärl.

I januari 2009 såldes Radi Medical Systems till St Jude Medical. Produkten PressureWire ingår nu i PressureWire Certus och PressureWire Aeris, vilka är s.k. FFR-system (Fractional Flow Reserve) som marknadsförs av St Jude Medical.

FFR är en mätmetod som används som ett komplement till kranskärlsröntgen (angiografi) för att identifiera vaskulära förträngningar och deras inverkan på syretillförseln. Med metoden kan man med stor säkerhet fastställa vilken eller vilka förträngningar som är huvudorsak till syrebristen i hjärtat. I den s.k. FAME-studien [47, 48] undersöktes huruvida FFR minskar risken att drabbas av en allvarlig kardiovaskulär händelse (död, hjärtinfarkt och/eller upprepade vaskularisering) jämfört med att endast använda angiografi. Resultat efter ett år visar att risken att drabbas av en allvarlig kardiovaskulär händelse minskar med 28 procent när FFR används. Antalet allvarliga kardiovaskulära händelser per patient efter 12 månader var 0,15 i FFR-gruppen jämfört med 0,23 i kontrollgruppen där enbart angiografi användes.

Vid en tvåårsuppföljning av studien [48] konstaterades att resultaten höll i sig. Resultaten visade en reduktion av allvarliga kardiovaskulära händelser med 20 procent i FFR-gruppen och antalet allvarliga kardiovaskulära händelser per patient efter 24 månader var 0,21 i FFR-gruppen jämfört med 0,29 i kontrollgruppen. Man kunde även visa att användning av FFR-metoden var kostnadsbesparande vid så gott som samtliga behandlingstillfällen. Procedurtiden skilde sig inte åt mellan de två metoderna, men med FFR kunde man minska antalet använda stentar liksom mängden kontrastvätska. Även behovet av slutenvård i samband med ingreppet kunde minskas från 3,7 till 3,4 dagar i genomsnitt per patient.

Hälsoekonomisk effekt

De resultat som presenterades i FAME-studien (se ovan) indikerar att FFR är kostnadseffektivt jämfört med undersökning med enbart kranskärlsröntgen [48, 49]. Användning av FFR-metoden var kostnadsbesparande vid så gott som samtliga behandlingstillfällen och i genomsnitt per patient minskade alla olika kostnader. Vi har valt att göra en enkel hälsoekonomisk analys utifrån de data som presenterades i artiklarna från FAME-studien.

Populationen avser patienter som remitterats för en eventuell stentbehandling på grund av en eller flera kranskärlsförträngningar.

Interventionen är en undersökning av hjärtats kranskärl med angiografi och intrakoronär tryckmätning, FFR. Angiografi går till så att en kateter förs fram till hjärtat via en artär. Ett kontrastmedel injiceras och förträngningar visualiseras via genomlysning. FFR mäts med en trycksensor som förs in i hjärtat via en artär. I studien behandlades upptäckta förträngningar

med stent om FFR var $\leq 0,80$, vilket betyder att förträngningen orsakar en 20-procentig minskning av blodtrycket.

Jämförelsemetod var undersökning av hjärtats kärl med enbart angiografi. I jämförelsegruppen behandlades alla upptäckta förträngningar med stent.

Primära utfall var antal dödsfall (samtliga orsaker), antal revaskulariseringar (upprepad stentbehandling) och livskvalitet (mätt med EQ-5D VAS-skala)⁵.

Tabell 6 Skillnader i effekter och kostnader per patient i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen för initial undersökning och behandling samt händelser under ett års uppföljning. [48]

	FFR + ANGIOGRAFI (INTERVENTIONSGRUPP)	ENBART ANGIOGRAFI (KONTROLLGRUPP)	DIFFERENS (INTERVENTION – KONTROLL)
ANTAL DÖDSFALL (SAMTLIGA ORSAKER)	0,018 (9/495)	0,029 (15/509)	-0,011
ANTAL REVASKULARISERINGAR	0,0665 (33/495)	0,0925 (47/509)	-0,026
LIVSKVALITET (EQ-5D VISUELL ANALOG SKALA)	74,5	73,7	+0,8
PROCEDURTID (INITIAL UNDERSÖKNING/BEHANDLING)	71 min	70 min	+1 min
DAGAR I SLUTENVÅRD	3,4 dagar	3,7 dagar	-0,3 dagar
KOSTNADER FÖR MATERIAL* (INITIAL UNDERSÖKNING/ BEHANDLING)	34 900 kr	39 300 kr	-4 400 kr
KOSTNADER TOTALT UNDER ETT ÅR**	80 400 kr	93 900 kr	-13 500 kr

* Omräknat från dollar. 1 USD = 6,54 SEK

** Summan av kostnader för material som används vid den initiala undersökningen och behandlingen, kostnader för dagar i slutenvård i samband med undersökning och behandling, kostnader för dagar i slutenvård pga. större negativa kardiovaskulära händelser samt kostnader för koronar bypasskirurgi och/eller upprepad vaskularisering.

Sammanställningen i tabell 6 visar att FFR-metoden är kostnadsbesparande med en genomsnittlig besparing för material på cirka 4 400 kronor per behandlad patient där FFR-metoden används. Under det första året efter behandlingen sparas dessutom kostnader för slutenvård i samband med undersökning/behandling och större negativa kardiovaskulära händelser samt kostnader för koronar bypasskirurgi och/eller upprepad vaskularisering. En sammanlagd besparing uppgår under första året till 13 500 kronor per patient.

I Sverige används metoden huvudsakligen för utredning av stabil kranskärlssjukdom, vilket även rekommenderas i de nationella hjärtriktlinjerna. Antalet patienter med stabil kranskärlssjukdom och indikation för koronarangiografi var 15 639 år 2012. FFR användes i cirka 32 procent av utförda koronarangiografier vid stabil kranskärlssjukdom samma år. Siffran har stadigt stigit från 18 procent 2006. [50] Detta indikerar att FFR används vid minst 5 000 behandlingar årligen, vilket skulle ge en total kostnadsbesparing på 67,5 miljoner kronor per år.

⁵ EQ-5D är ett instrument för att mäta hälsorelaterad livskvalitet. Visual analogue scale (VAS) är en skala, vanligen mellan 0-10, på vilken patienten själv skattar sin livskvalitet, smärta mm.

Flera sjukhus använder FFR i omkring 60 procent av utförda koronarangiografier idag, vilket indikerar att det finnas en utvecklingspotential. Om samtliga sjukhus ökade sin användning till samma nivå skulle den totala kostnadsbesparingen i det närmaste fördubblas.

Uppnådda hälsoekonomiska effekter: Forskningen har resulterat i en etablerad produkt med avläsbara hälsoeffekter (A). Samma som tidigare men nu med visad kostnadseffektivitet och en möjlig besparing i hälso- och sjukvården.

Fall 3 långtidsuppföljning - Optisk teknik för blodflödesregistrering (tidigare case 7)

Forskningsområdet "Biooptical Sensors", vid Linköpings universitet, fick stöd av Nutek och VINNOVA 1998-2001. Forskningsfältet är stort och den förra effektanalysen begränsades till några olika applikationer av photoplethysmography (PPG) och den forskning som leddes av Lars-Göran Lindberg.

PPG används för att mäta variationer i syresättning, blodvolym och blodflöde. Metoden har till skillnad från Laser Doppler Flowmetry (LDF), som används som standard, bättre förmåga att penetrera vävnader och mäta på större djup.

Forskningen i detta projekt gav främst resultat i form av ny kunskap om blodflödets fysiologi och hur blodgenomströmning kan påverkas. I fortsättningsprojekt ledde kunskapen till att en ny PPG-baserad metod utvecklades för mätning av ankelblodtryck, vilken var tänkt att ersätta ultraljuds-doppler som standardmetod. Projektledaren, Lars-Göran Lindberg, har tillsammans med läkaren, Björn Jönsson, lämnat in en patentansökan avseende metoden "Method and means for measuring systolic blood pressure in the ankle" (2006). [50]

I denna uppföljning genomfördes en ny intervju med Lars-Göran Lindberg som berättade att LDF idag är den enda metod inom området som rekommenderas av *American Heart Association*, vilket enligt Lindberg är positivt för spridningen av deras egen produkt (PPG-metoden). Detta eftersom LDF är en betydligt mer svåränvänd metod som dessutom har en sämre förmåga att penetrera vävnader och mäta på ett större djup jämfört med PPG.

Lindberg informerade också om att en fjärde prototyp av produkten är på väg att utformas och beräknas vara färdig inom kort. Målet med forskningen är att utveckla produkten till ett screeningsinstrument att användas i förebyggande syfte för att förebygga exempelvis stroke genom operation eller livsstilsrekommendationer.

Vid intervjun framkom också att utvecklingen av produkten tyvärr har försenats på grund av interna tekniska problem på institutionen. Detta på grund av att ansvarig forskningsgrupp inte levererade den prototyp som önskades till utsatt tid. Man är också i dagsläget på gång att starta en klinisk valideringsstudie av produkten i Tyskland och en utvärderingsstudie på en vårdcentral i Gävle. Enligt Lindberg väntar de även svar på en patentansökan på den europeiska marknaden. [51] Forskargruppen har haft som mål att genomföra den kliniska valideringsstudien och/eller få patentansökan godkänd innan de söker kapital från investerare för att möjliggöra uppstart av produktion av produkten. Redan idag har de dock kontakt med ett tiotal intresserade investerare.

Liknande patentansökningar från andra forskare har beviljats under senare år, t.ex. "Automatic ankle brachial pressure index system" (2013)[52] och "Device for non-invasive measurement of blood pressure and ankle-brachial index" (2010)[53], vilket tyder på att konkurrerande produkter är under utveckling.

Uppnådda hälsoekonomiska effekter: Forskningen har resulterat i en produkt som hittills endast använts i forskningssyfte (D). Skillnad mot tidigare är att produkten nu ska börja testas på patienter.

Fall 4 långtidsuppföljning - Stereotaktisk kirurgi och intracerebral guidning (tidigare case 11)

Forskningsområdet förenar medicinskt/kliniskt kunnande och ingenjörsvetenskap på ett sätt som förutsätter ett nära samarbete mellan klinik, akademi och industri. Aktiviteten är stor inom området och i effektanalysen år 2008 gjordes därför en avgränsning till ett arbete för att vidareutveckla Leksells stereotaktiska system. I denna rapport fokuserar vi på en av flera betydelsefulla tillämpningar av tekniken.

Djup hjärnstimulering (Deep Brain Stimulation - DBS) är en etablerad metod som används vid behandling av Parkinsons sjukdom för patienter med svåra symptom. Ett svagt elektriskt fält appliceras via en inopererad neurostimulator på de celler som utlöser symptomen. En tunn elektrod förs in genom skallbenet och MRI eller CT-skanning används vanligen för att lokalisera målområdet. Leksells stereotaktiska system används för guidning vid implantation av DBS-elektroden.

I en nyligen publicerad studie [54] konstateras att utvecklingen av DBS som behandlingsmetod metod varit långsam sedan den började användas i liten skala för cirka 25 år sedan. Under de senaste åren har metoden dock utvecklats i flera avseenden. Bland annat har bildtekniken blivit bättre vilket gjort det möjligt att på ett bättre sätt orientera sig i hjärnan vid en DBS-behandling.

I en kostnadseffektivitetsstudie av DBS för behandling av Parkinsons sjukdom [55], dras slutsatsen att metoden är kostnadseffektiv jämfört med långvarig medicinsk behandling. I studien används en simuleringsmodell baserad på kliniska studier av patienter med Parkinsons sjukdom och med tydliga symptom såsom rörelsesvårigheter, stelhet och skakningar.

Uppnådda hälsoekonomiska effekter: Forskningen har resulterat i en etablerad produkt med avläsbara hälsoeffekter (A). Samma som tidigare, men nu med konstaterade hälso- och livskvalitetsvinster.

Fall 5 långtidsuppföljning - Lab-on-a-chip och mikrosystem (tidigare case 15)

Lab-on-a-chip beskrevs 2008 som ett diagnosystem i miniatyr. Teknologin kan ha flera olika tillämpningar. Forskning bedrevs på flera håll i landet men endast den delen med anknytning till Lund undersöktes. Det fanns vid tiden för effektanalysen ingen produkt som etablerats på sjukvårdsmarknaden. Arbetet gällde främst en portabel glukossensor. Denna fungerade väl och

enstaka kliniska tester på patienter genomfördes. Forskargruppen lyckades dock inte finansiera en kommersialisering av produkten. Forskningen ledde senare till att samarbeten etablerades om microsystem, bl.a. ett konsortium för handkirurgisk forskning och EU-projektet "SmartHand" som koordinerades av forskargruppen i Lund.

SmartHand är en viljestyrd handprotes baserad på realtidsregistrering av bevarade nervfunktioner och EMG-signaler i bevarade muskler. Produkten är fortfarande under utveckling och har ännu inte hittat en form som ger den konkurrensfördelar gentemot proteser som funnits i bruk sedan 1970-talet. Det finns även konkurrerande produkter som bygger på EMG-signaler. [56]

Vid kontakt med Göran Lundborg, professor i handkirurgi, bekräftas att utvecklingen av SmartHand fortfarande pågår. Efter finansiering från Nutek/VINNOVA har man erhållit stöd för två olika EU-projekt, senast som partner i FP7-projektet EPIONE⁶. Stödet från VINNOVA gjorde att arbetet med protesens styrningsfunktion utvecklades. Genom neurala nätverk var det möjligt att avläsa mönster av muskelaktiviteter utifrån en individs tankar som på så vis kunde översättas till rörelser. Utvecklingen av SmartHand krävde att protesen var mekaniskt funktionell, vilket innebar mycket samarbete med andra.

Under senare år har fokus legat på att överföra taktil information från den konstgjorda handen till underarmen genom känselåterkoppling. Det innebär att protesens i mindre grad känns som en främmande kroppsdel. Genom moderna hjärnabbildningstekniker kan hjärnans känselområden studeras (var den är aktiv) för att skapa känsel från protesens. Genom arbetet med känselåterkoppling har det också varit möjligt att arbeta med behandling av fantomsmärta, vilket skett genom att man "lurat" hjärnan att kroppsdel som saknas åter sitter på plats.

Idag används protesens av ett antal försökspersoner, vilka regelbundet djupintervjuas för att skapa en bild av deras upplevelser och känslor kring protesens. Lundborg bedömer att SmartHand kommer att kunna kommersialiseras om 5-10 år.

Inhämtande av information kring SmartHand komplicerades av att det finns en bulgarisk produkt med samma namn och liknande användningsområde. Fredrik Sebelius, forskare i projektet, bekräftar detta. Sebelius menar dock att den bulgariska protesens är tekniskt enklare, något han tror kommer innebära att den inom några år försvinner från marknaden.

Uppnådda hälsoekonomiska effekter: Samma som tidigare. Forskningen har resulterat i en produkt som inte introducerats på sjukvårdsmarknaden (D). Skillnaden mot tidigare är att prototypen nu testas på patienter.

Fall 6 långtidsuppföljning - Benförankrad hörapparat, BAHA (tidigare case 18)

Den benförankrade hörapparaten (BAHA) har använts sedan 1977, med start på Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg. Utvecklingen leddes initialt av docent Anders Tjellström och Bo Håkansson på Chalmers och byggde på professor Per-Ingvar Brånemarks arbete inom

⁶ "Natural sensory feedback for phantom limb pain modulation and therapy" in The Seventh Framework Programme (FP7), CORDIS, European Commission.

osseointegration. BAHA är ett skyddat varumärke och produkten tillverkas av Cochlear Bone Anchored Solutions AB i Mölnlycke. År 1996 erhöles ett FDA-godkännande som senare ledde till att försäljning kunde ske i hela världen. Åren 1992-1996 fick projektet "Digital signalbehandling i hörapparater" Nutek-anslag. Projektledare var då Peder Carlsson, från Chalmers tekniska högskola. Från år 2000 och framåt har forskningen fortsatt med stöd av ett flertal anslag från VINNOVA, vilket var anledningen till att det år 2008 skedde en utvärdering av projektet, liknande den som görs idag.

Benförankrad hörapparat (BAHA), även kallad benledningsapparat, är en produkt som används på patienter som inte har en fungerande hörselgång på grund av en mekanisk skada, bensjukdom eller medfödd missbildning och som därför inte kan ha en konventionell hörapparat. Genom den benförankrade hörapparaten leds hörseln förbi hörselgången, trumhinnan och mellanörat och stimulerar istället hörselnäcken direkt. Detta möjliggörs genom att en titanskruv opereras in i skallbenet, vilken man fäster en hörapparat på. När vibrationer uppstår i skallbenet, fångas dessa upp av hörselnäcken.

Hälsoekonomisk effekt

I en kostnadseffektivitetsstudie [57] beräknas de hälsoekonomiska effekterna av BAHA jämfört med nuvarande standardbehandling (personer som använder eller försökt använda en eller två konventionella hörapparater). Resultaten som presenteras i studien visar att BAHA jämfört med standardbehandling, utifrån The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) rådande tröskelvärden⁷, sannolikt är kostnadseffektiv.

Populationen avser patienter med hörselnedsättning som på grund av mekanisk skada, icke fungerande hörselgång, bensjukdom eller medfödd missbildning har svårt att använda en konventionell hörapparat.

Interventionen är en benförankrad hörapparat (BAHA) som fästs bakom örat på en titanskruv som opererats in i skallbenet. Genom den benförankrade hörapparaten leds ljudvågor förbi hörselgången, trumhinnan och mellanörat och stimulerar istället hörselnäcken direkt. Implantatet kräver årligt underhåll.

Jämförelsemetod var användande eller försök till användande av konventionell hörapparat.

Primära utfall var patienternas upplevda livskvalitetsförändringar efter att de fått en BAHA.

I studien uttrycks effekter av behandlingen i kvalitetsjusterade levnadsår, vilka mäts med hjälp av ett livskvalitetsinstrument. Instrumentet som användes i studien var Health Utility Index (HUI). HUI anses särskilt lämpligt som instrument vid värdering av behandlingsmetoder kopplat till hörseln, eftersom instrument innehåller frågor kring detta. Utifrån ett antal frågor, som deltagarna i studien ombads besvara, skapades en profil som översattes till nyttovikter, där antalet kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) är produkten av antalet år som påverkas och livskvaliteten (0=död och 1=perfekt hälsa) under dessa år.

⁷ Angående förklaring av begreppet tröskelvärde se avsnitt 2.4.

Studien jämför livskvaliteten hos personer före och 3-6 månader efter att de fått en BAHA. Av de 89 individer som inkluderades fick 85 stycken implantatet. Av dessa var det slutligen 70 stycken som fullföljde deltagandet i studien genom att besvara HUI-enkäten såväl före som efter att de fått en BAHA. Vid baseline (innan de fick implantatet) erhöles en sammanvägd nytto-vikt på 0,59. Efter att den benförantrade hörapparaten börjat användas uppgick istället individernas nytto-vikt till 0,66. Det innebär att de patienter som fick en BAHA i genomsnitt uppnådde en förbättring gällande livskvalitet med 0,07 per år, jämfört med att använda en traditionell hörapparat. Baserat på individernas förväntade återstående livslängd (beräknat med hjälp av uppgifter från 'United Kingdom interim life tables' för åren 2005-2007) beräknades att hälsovinsten av att få en BAHA jämfört med konventionell hörapparat under förväntad återstående livslängd uppgår till 1,89 QALYs. Vilket diskonterat med 3,5 procent gav en inkrementell hälsovinst på 1,17 QALYs.

Kostnaden för BAHA, inklusive det kirurgiska ingreppet, beräknades i studien uppgå till 64 625 kronor (omräknat från brittiska pund). Utöver kostnaden för ingreppet beräknades också en årlig kostnad för en benförantrad hörapparat till 11 405 kronor. Den genomsnittliga totalkostnaden för en BAHA, baserat på ingreppet och den årliga kostnaden som uppkommer under individens förväntade återstående livslängd, uppgick därmed till 243 440 kronor (omvandlat till 2008 års priser). En konventionell hörapparat beräknades kosta 2 950 kronor och bedömdes behöva bytas ut vart femte år, livet ut. Den genomsnittliga totalkostnaden för en konventionell hörapparat som byts ut vart femte år beräknas uppgå till 9 385 kronor (2008 års priser). Totalkostnaden för att få en BAHA minus kostnaden för en konventionell hörapparat ger, baserat på ovanstående beräkning, en inkrementell kostnad på 234 060 kronor. Effekter och kostnader förknippade med interventionen och jämförelsealternativet presenteras i tabell 7.

Genom att dividera den inkrementella kostnaden med den inkrementella QALY-vinsten fås en inkrementell kostnadseffekt-kvot (ICER) på 200 000 kronor per QALY. En ICER beräknas för att visa kostnaden för varje extra QALY som den nya behandlingen ger jämfört med ordinarie behandling. Enligt Socialstyrelsens klassificering av kostnad per QALY motsvarar intervallet 100 000 - 500 000 kronor per vunnen QALY en måttlig kostnad. Utifrån denna klassificering kan användning av BAHA istället för konventionell hörapparat betraktas som kostnadseffektivt för den aktuella patientgruppen.

Idag använder över 100 000 patienter en benförantrad hörapparat.[57] Tekniken är dock förknippad med komplikationer såsom hudinfektioner och spontan avstötning av implantatet. Vissa patienter vill dessutom inte ha implantatet av estetiska skäl. På Chalmers tekniska högskola har därför ett nytt system utvecklats, Bone Conduction Implant (BCI). BCI är ett av de fall som studeras tidigare i denna rapport, i effektanalysen av programmet Innovationer för framtidens hälsa (Fall 6).

Tabell 7 Skillnader i effekter och kostnader per patient vid användande av BAHA jämfört med kontrollmetoden för initial undersökning och behandling samt händelser under förväntad återstående livslängd

	BAHA (INTERVENTION)	KONVENTIONELL HÖRAPPARAT (JÄMFÖRELSEALTERNATIV)	DIFFERENS (INTERVENTION – JÄMFÖRELSEALTERNATIV)
KOSTNADER FÖR MATERIAL (INITIAL UNDERSÖKNING/ BEHANDLING)	64 625 kr	2 950 kr	+ 61 670 kr*
ÅRLIG KOSTNAD	11 405 kr	-	+ 11 405 kr*
BYTE AV MATERIAL, VART FEMTE ÅR	-	2 950 kr	- 2 954 kr*
GENOMSNITTLIG TOTALKOSTNAD, UNDER FÖRVÄNTAD ÅTERSTÄENDE LIVSLÄNGD **	243 440 kr	9 395 kr	+ 234 060 kr*
FÖRÄNDRING I HEALTH UTILITY INDEX (HUI). BERÄKNAT VID BASELINE OCH 6 MÅNADER EFTER ATT IMPLANTATET ERHÖLLS.	0,66	0,59	+0,07 +1,17 QALY under förväntad återstående livslängd

* 1 GBP = 11,3598 SEK

** Summan av kostnader för material och eventuellt ingrepp som genomförs initialt, årliga kostnader för BAHA kopplat till underhåll och risk för komplikationer samt utbyte av material vart femte år för en konventionell hörapparat. Diskonterat och omvandlat till 2008 års priser.

Uppnådda hälsoekonomiska effekter: Forskningen har resulterat i en etablerad produkt med avläsbara hälsoeffekter (A). Samma som tidigare men nu med visad kostnadseffektivitet.

Fall 7 långtidsuppföljning - ST-analys för övervakning av förlossningar
(tidigare case 21)

STAN-teknologin var det case som inte valdes slumpmässigt vid utvärderingen 2008, utan ingick i studien på grund av att författarna visste att forskningen lett till effekter som visats i en klinisk studie med data lämpliga för en hälsoekonomisk analys.

Teknologin innebär i korthet registrering foster-EKG samtidigt under förlossning samtidigt med CTG-övervakning (cardiotacografi). Detta ger specifik information om barnets tillstånd, vilket gör att instrumentella förlossningar kan undvikas och att risken för syrebrist hos barnet minskar. Registreringen för både CTG och STAN sker via en elektrod som fästs på barnets huvud.

STAN har spridits till större delen av världen, men Europa är den främsta marknaden. I Norge och Danmark används metoden vid så gott som samtliga sjukhus. Flertalet landsting i Sverige använder STAN-metoden. Vid effektanalysen år 2008 nämndes att teknologin varit ifrågasatt och trots att flera kliniska studier genomförts sen dess tycks läget fortfarande vara osäkert när det gäller värdet av metoden. I en studie av Metodrådet vid Stockholms läns landsting – Region Gotland (2011) [59] drogs slutsatsen att det inte finns tillräckligt med evidens för metodens fördelar jämfört med enbart CTG. Resultaten som presenteras i rapporten ledde till att Stockholms läns landsting beslutade att inte fortsätta använda metoden vid förlossningar inom landstinget. Neoventa, som utvecklat metoden, ifrågasätter varför man i Metodrådet utredning valt att förbise viktiga studier i granskningen som visar STAN-metodens goda

resultat och efterfrågar därför nya utredningar. Den vetenskapliga litteraturen är dock motsägelsefull och de flesta studier visar små eller icke-signifikanta effekter. [60-62]

Uppnådda hälsoekonomiska effekter: Forskningen har resulterat i en etablerad produkt med avläsbara hälsoeffekter (A). Samma som tidigare men metoden har fått ökad spridning.

4.4 Summering av långtidsuppföljningen

I flera av de undersökta fallen har en betydande forsknings- och utvecklingsaktivitet skett. Kliniska studier har genomförts för att kunna säkerställa evidens för de nya metodernas effektivitet och (i två fall) kostnadseffektivitet. Flera produkter har fått en starkare etablering på marknaden. I ett av fallen har man lyckats etablera en produkt på marknaden som tidigare endast använts experimentellt. En av produkterna har börjat testas på patienter och en av dem ligger i startgroparna för att genomföra en klinisk valideringsstudie, vilket innebär att även denna produkt kommer börja testas på patienter inom kort. I samtliga undersökta fall har en utveckling skett sedan den tidigare utvärderingen genomfördes, se tabell 8.

Tabell 8 Långtidsuppföljning av sju projekt 2013

FALL	PROJEKTETS NAMN I EFFEKTANALYSERNA 2008 OCH 2013	UTVECKLING AV TEKNOLOGIN	KLASS
1	Diagnos av neurodegenerativa sjukdomar/hjärnsador	Från experimentell till etablerad produkt	B => A
2	Flödes- och trycksensorer, mikromekanik i kisel	Från tidig spridning till visad kostnadseffektivitet	A => A
3	Optisk teknik för blodflödesregistrering	Från prototyp till uppstart av klinisk valideringsstudie	D => D
4*	Stereotaktisk kirurgi och intracerebral guidning	Från tidig spridning till konstaterade hälso- och livskvalitetsvinster	A => A
5*	Lab-on-a-chip och microsystem	Från tidig prototyp till test på patienter	D => D
6	Benförankrad hörapparat, BAHA	Från tidig spridning till visad kostnadseffektivitet	A => A
7	ST-analys för övervakning av förlossningar	Större spridning	A => A

* Gäller ett av teknikens olika tillämpningsområden.

5 Diskussion

Det primära syftet med denna studie var att kartlägga utfall och analysera effekter med fokus på hälsoekonomiska effekter av forskning/forskningsstöd för ett antal utvalda projekt som erhållit forskningsstöd från VINNOVA. Uppföljning av forskningens effekter innehåller många svårigheter även när det rör sig om tillämpad forskning. Till dessa hör att bestämma när det är tidsmässigt lämpligt att göra en uppföljning eftersom det kan ta lång tid mellan att ett forsknings-/utvecklingsprojekt genomförs till dess resultatet går att avläsa i form av en färdig produkt eller metod, och ännu längre tid innan den kommit till användning i hälso- och sjukvården och genererat avläsbara hälsoeffekter. Ett annat problem gäller svårigheten att avgränsa effekten av en specifik satsning när produkten är resultatet av en lång sekvens av olika projektfaser med finansiering från flera källor både före och efter det aktuella forskningsstödet. I denna studie har vi genomfört en uppföljning av projekten efter en relativt kort tid efter att forskningsstödet beviljats och en långtidsuppföljning av projekt som beviljats medel från VINNOVA en längre tid tillbaka. I våra uppföljningar har vi inte försökt isolera effekten från bidraget från VINNOVA utan beskrivit utfallet oavsett varifrån finansiering har kommit.

För att på något sätt kunna värdera effekter av ett program för forskningsstöd kan man studera samtliga projekt i programmet eller ett urval av projekt som på något sätt representerar en större grupp av projekt för att kunna generalisera resultatet på något sätt. I denna studie har vi följt upp de 19 avslutade projekten av totalt 40 projekt från programmet Innovationer för framtidens hälsa som erhållit medel i den första (och andra) utlysningen. Detta är givetvis en liten population som det inte går att dra några säkra och generella slutsatser från rörande den samlade effekten av programmet men kan visa hur utfallet kan se ut efter en kort tid.

Av de 19 avslutade projekten har två projekt lett fram till produkter med avläsbara hälsoeffekter, fyra år efter att projekten beviljades medel. För dessa två projekt har vi visat hur hälsoekonomiska metoder kan användas för att göra en värdering av effekterna i monetära termer. I båda fallen har vi beräknat att en betydande hälsoekonomisk effekt kan uppnås antingen i form av värdet av en ökad hälsovinster eller i form av besparingar i hälso- och sjukvården. Sådana besparingar kan användas för att generera hälsovinster för andra patientgrupper. Hälsoeffekterna för dessa två fall var inte väldokumenterade och skattningarna blir därmed osäkra och resultaten ska tolkas med försiktighet. Flertalet övriga projekt har utvecklats olika långt ur ett innovationsperspektiv som vi återkommer till nedan.

I långtidsuppföljningen valde vi ut några projekt från den förra effektanalysen, vilka bedömdes ha en utvecklingspotential. Långtidsuppföljningen visar att ingen av de studerade teknologierna hade utvecklats och att de flesta hade haft en god teknisk och marknadsmässig utveckling.

5.1 Innovationsprocess och uppnådda effekter

I rapporten används två modeller för klassificering av projekten, den ena utifrån en modifierad TRL-trappa (innovationstrappan) och det andra sättet utifrån uppnådda hälsoeffekter. Syftet med dessa modeller är att skapa en begrepps- och analysmetod för att kunna göra den här typen av uppföljningar och sätta in projekten i ett sammanhang. Förutsättningarna för projekten att nå till stadiet färdig produkt med avläsbara hälsoeffekter har varit mycket olika på grund av olika utgångslägen. Innovationstrappan (den modifierade TRL-trappan) med sju skalsteg används för att visa projektens utveckling och rörelse från projektstart (tidpunkt för ansökan) till uppföljning. Den andra modellen baserades på klassificering utifrån uppnådda effekter. Denna fanns även med i den tidigare rapporten [3] men utökades med en nivå och har i denna rapport därmed sju olika klasser, A-G.

Modellerna fungerade relativt väl för syftet och gav kompletterande information om projekten. Grundläggande forskning och nystartade forskningsprojekt har i regel en lång väg tills hälsoeffekter kan genereras och därmed var det till stor nytta med en mer generell modell för att kunna påvisa en utveckling. Med innovationstrappan kunde aspekter fångas upp som den tidigare använda modellen inte tog hänsyn till. Om enbart klassificeringsmodellen A-G från den förra rapporten hade använts, hade projektens utveckling inte belysts på samma systematiska vis som är möjligt med hjälp av innovationstrappan. Vi uppfattar att modellerna kompletterar varandra och kan vara användbara i liknande uppföljningar.

Två projekt klassificerades med A då de genererat avläsbara hälsoeffekter. Utifrån de hälsoekonomiska analyserna som genomfördes pekade resultaten (om än osäkra) på positiva hälsoekonomiska effekter. Majoriteten av projekten (10 stycken) klassificerades med D, dvs. har hittills endast använts inom ramen för utvärderingar eller är framtagna för forskningsändamål. Ett av dessa projekt (fall 4) hade dock nått till det högsta steget (steg7) på innovationstrappan. Projektet har genererat en produkt avsedd för forskningsändamål som finns tillgänglig på marknaden. Detta exempel belyser värdet av att ha två klassificeringsmodeller, en utifrån projektets innovationsprocess och en utifrån de genererade effekterna ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. Samtliga projekt i programmet har bedömts genererat värdefull kunskap.

5.2 Uppföljningsintervjuer

För att samla in information om de olika projekten genomfördes intervjuer med personer insatta i respektive forskningsprojekt. Intervjuformuläret var i denna rapport, men även i den tidigare, semistrukturerat vilket möjliggjorde för respondenten att tala fritt men utifrån givna ramar. Detta gav information om projekten som inte gick att finna i officiella källor, till exempel bibliografiska databaser eller på hemsidor. Respondenterna berättade hur forskningsarbetet fungerat och vilka problem och möjligheter som uppstått under tiden. Detta gav information om till exempel upplevda strukturella problem, framförallt gällande finansiering av forskning. Informationen från intervjuerna kompletterades med information från andra källor.

5.2.1 Betydelsen av VINNOVAs stöd för projekten

Stödet från VINNOVA bedömdes av respondenterna, utan undantag, att ha varit av stor betydelse och i flera fall helt avgörande. Flera respondenter framförde värdet av programmets

ansats; att stimulera till samarbete mellan industri och akademi, vilket bidrog till att bygga upp nya nätverk och informationskanaler samt skapade nya samarbeten. Efter avslutat projekt kvarstod många av dessa nätverk och samarbetsrelationer vilket underlättar det fortsatta arbetet.

VINNOVAs finansiering ledde i flera fall till att ytterligare finansiärer tillkom. Orsaken till detta kan ha varit att forskargruppen lyckades ta sig förbi ett kritiskt moment och därmed uppnått en viss mognad i sin forskning som attraherade andra finansiärer. Men det kan också ha varit så att anslaget i sig, blev en sorts kvalitetsstämpel som signalerade att projektet var meningsfullt att satsa på. Anslaget gav projekten ett fokus som annars inte hade varit möjligt, t.ex. att någon fick möjlighet att arbeta heltid med projektet eller möjliggjorde finansiering av doktorander osv. Därutöver möjliggjorde stödet en mer långsiktig planering av forskningen utifrån att anslaget gav en viss trygghet.

En annan positiv reaktion från flera av forskargrupperna var att programmet gynnade tvärvetenskaplig forskning. Många forskare upplever det annars svårt att få finansiering för gränsöverskridande projekt. Många nya idéer väcktes i samband med VINNOVAs utlysning och var också en avgörande faktor till att forskargrupperna vågade satsa på tvärdisciplinära samarbeten.

För att forskningen ska komma samhället till nytta, måste innovationer också implementeras i hälso- och sjukvården. Detta är en kritisk fas i produktens livscykel då olika faktorer, som till exempel spårbarheten⁸ inom sjukvården, kan förhindra att den nya innovationen implementeras. Positiva resultat från vetenskapliga värderingar kan vara avgörande för att en innovation ska adopteras och få en bred användning. Flera av respondenterna framhöll att det är positivt att VINNOVA efterfrågar hälsoekonomiska utvärderingar då sådana är ett betydande stöd vid beslut om implementering. Med hälsoekonomiska utvärderingar kan man visa vilka hälsoeffekter som kan uppnås, men även kostnadseffektivitet och vilka ekonomiska effekter, som kan genereras.

5.2.2 Forskningens strukturella möjligheter och problem

I uppföljningsintervjuerna delade respondenterna även med sig av mer generella erfarenheter från forskning och utveckling. Det har bland annat gällt innovationsprocessen, till exempel vikten av att få rätt finansiering vid rätt tidpunkt och allmänt hur man omsätter forskningsresultat i kommersialiserbara produkter.

Ibland upplevs att framtagning av ansökningar för forskningsanslag och handläggningen av dessa tar alltför stora resurser i anspråk och leder till fördröjningar i ett skede där utvecklingen av produkten behöver prioriteras. Det kan också behövas pengar snabbt i ett kritiskt läge, t ex i uppstartsfasen av ett företag som bildats runt en produktidé. Programutlysningar tar då för lång tid från ansökan till besked. Utifrån detta menade flera respondenter att de hade uppskattat om Innovationer för framtidens hälsa hade haft någon form av uppföljningsprogram för de projekt som uppfyllt VINNOVAs krav och som visat lovande forskningsresultat.

⁸ Spårbarheten (path dependency) kan ses som starkt invanda strukturer som gör institutioner svår-/trögföränderliga.

Några av respondenterna framhöll att forskningsklimatet i Sverige skulle förbättras avsevärt om steget från tillämpad forskning till kommersialisering skulle kunna minskas. Idag finns det ett glapp mellan tillämpad forskning och kommersialisering och att det upplevdes särskilt svårt att få finansiering vid detta kritiska moment. Det behövs en aktör som kan ge stöd till projekt som befinner sig i slutfasen av forskningen, en aktör som kan ge stöd vid kommersialisering och implementering. Även svårigheter och kostnader för genomförande av kliniska studier är en bromsande faktor som ofta gör att utvecklingen avstannar då en prototyp eller färdig produkt ska kommersialiseras. Försiktigheten hos svenska finansärer gör att forskare vänder sig till finansärer och samarbetspartners utomlands. Flera respondenter tog även upp att de svenska universiteten saknar tillräcklig kunskap angående patentansökningar men framförallt kommersialisering.

VINNOVA och andra forskningsfinansärer är antagligen väl bekanta med de synpunkter som framkommit ovan. Vi gör ingen värdering av de åsikter som framförts, utan rapporterar endast dessa som ett bidrag till diskussionen.

5.3 Innovationer för framtidens hälsa

Resultaten indikerar att programmet Innovationer för framtidens hälsa har underlättat utvecklingen av grundläggande forskningsprojekt utifrån behov med inriktning mot innovationer inom hälsoområdet. Exempel på det är fall 1, 2, 3, 5, 10 och 17. Ett litet antal projekt har resulterat i färdiga produkter med avläsbara hälsoeffekter. Kunskapsutbytet mellan olika discipliner har underlättats då flera samarbeten uppstod mellan olika forskningsområden men även mellan akademi och industri som en följd av programmet. Slutligen har programmet också stärkt mindre företags konkurrenskraft inom hälsoområdet både i Sverige och utomlands, exempel på det är företagen BioLamina (fall 4) och Vivoline (fall 14).

Det är viktigt att ha i åtanke att Innovationer för framtidens hälsa är ett program med fokus på åren 2015-2025 [63], vilket kan förklara varför inte fler projekt har genererat hälsoeffekter eller kommit längre i innovationsprocessen. I och med att långtidsuppföljningen visade att det fanns bättre dokumenterade hälsoeffekter av de olika produkterna vore det intressant att även göra en långtidsuppföljning av projekten i programmet Innovationer för framtidens hälsa om fem eller tio år.

5.4 Slutsatser

- Sjutton av de nitton studerade projekten i programmet Innovationer för framtidens hälsa har efter kort tid utvecklats positivt utifrån ett innovationsperspektiv.
- Tio projekt har resulterat i en eller flera produkter som hittills använts i forskningssyfte dvs. produkterna är fortfarande föremål för kliniska prövningar eller är enbart avsedda att användas för forskningsändamål.
- Två projekt har visat hälsoekonomiska effekter.
- Finansieringen från VINNOVA upplevdes ha haft stor betydelse för projekten.
- I långtidsuppföljningen av projekt som tidigare erhållit medel från VINNOVA och NUTEK har projekten utvecklats vidare sedan den tidigare uppföljningen och det finns exempel på hälsoekonomiska effekter.

- Det är fördelaktigt att beskriva forskningsprojekten utifrån både ett effekt- och innovationsprocessperspektiv.
- Ett bättre stöd för kommersialisering och implementering efterlyses.

Bilaga 1 – Fördjupat resonemang kring hälsoekonomiska aspekter

Fall 13: Ökad livskvalitet och hälsa hos prematurfödda barn

Ett barn räknas som för tidigt fött om förlossning sker före den 37:e graviditetsveckan. Om förlossningen inträffar före den 32:a graviditetsveckan har barnet en ökad risk för behov av intensiv neonatalvård. Det årliga antalet barn födda den 32:a graviditetsveckan eller tidigare har ökat sedan mitten av 1990-talet liksom deras andel av det totala antalet födda har ökat stadigt sedan början av 1980-talet.[64] För tidigt födda barn löper en ökad risk att drabbas av komplikationer, en sådan är ögonsjukdomen prematuritetsretinopati (ROP) som kan leda till synskador och i värsta fall blindhet. Av de för tidigt födda barnen som blir blinda, är ROP den bakomliggande orsaken i 40 procent av fallen.[65] Ann Hellström och hennes forskargrupp vid Göteborgs universitet har forskat kring denna sjukdom vilket har resulterat i ett nytt screeningverktyg för att underlätta bedömningen av vilka barn som ligger i riskzonen att utveckla synhotande ROP.

Dagens screeningmetod

Av de för tidigt födda barnen är det ungefär 40 procent [65, 66] som utvecklar ROP, men traditionellt har alla barn som fötts före den 31:a graviditetsveckan genomgått regelbundna ögonundersökningar. Dessa undersökningar är tekniskt komplicerade och måste utföras av en oftalmolog. Det sker med 1 – 2 veckors mellanrum tills hela näthinnan är vaskulariserad, vilket den i normala fall är vid den 40:e graviditetsveckan. [67] Undersökningarna utsätter spädbarnet för stress. En annan faktor som talar emot denna screeningmetod är att det endast är faktorerna vid födseln som tas i beaktande vid beslut om screening, inte barnets utveckling därefter.

Population

Rådande riktlinjer gällande för tidigt födda är att alla barn födda innan den 31:a graviditetsveckan är föremål för screening för ROP. Standardmetod för screening är alltså de veckovisa ögonundersökningarna. De data som finns tillgängliga är däremot inte tillräckligt detaljerade för att urskilja hur många barn som är födda innan den 31:a graviditetsveckan, därför har vi valt att utgå ifrån antalet barn födda innan den 32:a graviditetsveckan, vilket var den ålder som tidigare var gränsvärde för screening. Antalet barn födda den 32:a graviditetsveckan eller tidigare har ökat de senaste åren, med undantag för år 2010 och 2011, se tabell 4. Även den procentuella andelen för tidigt födda barn har ökat. År 2011 föddes det totalt 110 823 barn, av dessa föddes 1 536 stycken den 32:a graviditetsveckan eller tidigare. [64]

Tabell 9 Antal födda barn 2006-2011. [63]

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
TOTALT ANTAL FÖDDA BARN	104 242	105 521	106 953	109 329	114 671	110 823
ANTAL FÖDDA BARN ≤ VECKA 32	1 345	1 413	1 480	1 583	1 556	1 536
ANTAL FÖDDA BARN ≤ VECKA 32 (%)	1,29	1,34	1,38	1,45	1,36	1,39

WINROP som screeningverktyg

Med hjälp av WINROP kan barn med liten risk för att utveckla behandlingskrävande ROP slippa onödiga undersökningar. Instrumentet är en datoriserad algoritm som beräknar risken för att spädbarnet ska utveckla ROP utifrån manuellt inmatade uppgifter veckovis, omfattande barnets ålder och vikt. Systemet larmar när barnet ligger i riskzonen. Inmatning av data till WINROP sker under större delen av den period som ögonundersökningarna annars skulle pågå. I en första version av WINROP användes även resultaten från ett blodprov där IGF-1-halten i blodet mättes, men senare studier visade att algoritmens prediktionsvärde var lika högt baserat på endast viktutvecklingen. [68, 69] Detta innebär att den nya screeningmetoden är helt icke-invasiv, vilket medför mindre påfrestningar på spädbarnet samt lägre risk för infektion. Alla barn måste dock genomgå en initial ögonundersökning men därefter kontrolleras genom WINROP vilka av dem som ligger i riskzonen och som bör genomgå ytterligare undersökningar.

Sensitivitet och specificitet

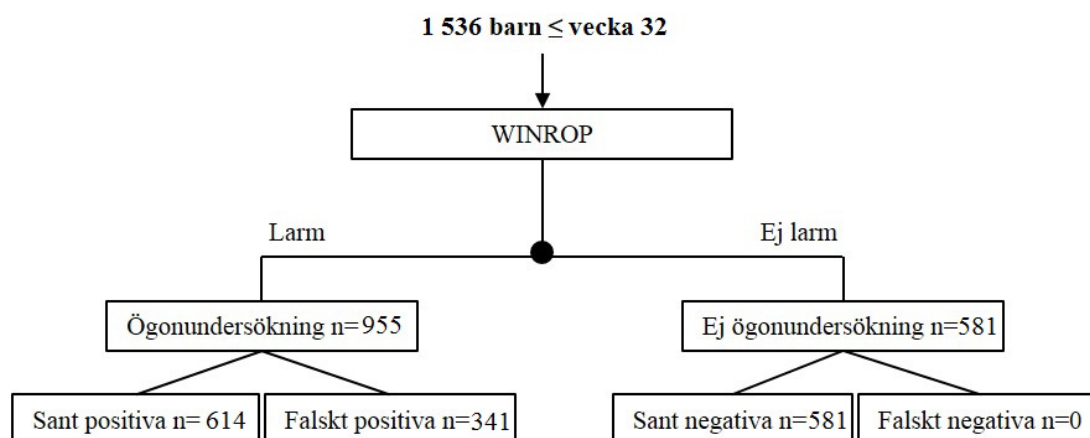
Den första valideringsstudien genomfördes i Sverige och visade en sensitivitet för testet på 100 procent. Senare studier har däremot visat på lägre sensitivitet. Skillnaderna kan bero på landspecifika olikheter inom sjukvården. González Viejo menar att en hög sensitivitet är ett villkor som måste vara uppfyllt för att metoden ska betraktas som en potentiell ersättare till etablerade metoder. [70] Metodens (WINROP) svaghet är att specificiteten är låg, vilket innebär att systemet larmar för fler spädbarn än de som faktiskt ligger i riskzonen. I och med att studierna har visat varierande sensitivitet och specificitet krävs det fler studier baserade på större populationer för att fastställa vad som är den korrekta nivån. Resultaten från valideringsstudierna presenteras i tabell 10.

Tabell 10 Publicerade valideringsstudier med respektive resultat

FÖRFATTARE	LAND	(N)	GESTATIONS- ÅLDER	SENSITIVITET (%)	SPECIFI- CITET (%)
LUNDGREN P. ET AL 2013 [69]	Sverige	707	23-27 veckor	95,7	23,90
PIYASENA C. ET AL 2013 [70]	UK	693	<32 veckor	73	61
ZUN H. ET AL 2013 [71]	Kina	590	<32 veckor	87,5	89
CHOI JH. ET AL 2013 [72]	Sydkorea	314	<32 veckor	90	-
ZEPEDA-RMERO LC. ET AL 2012 [73]	Mexiko	192	≤32 veckor	84,7	26,6
WU C. ET AL 2012 [74]	USA	1706	22-31 veckor	98,6	-
HÅRD A. ET AL 2010 [75]	Brasilien	366	≤32 veckor	90,5	-
WU C. ET AL. 2010 [76]	USA	318	-	100	-
HELLSTRÖM A. ET AL 2009 [68]	Sverige	353	<32 veckor	100	84,5
LÖFQVIST C. ET AL 2009 [77]	Sverige	50	mean 26 veckor	100	54

Av de barn som föds före vecka 32, utvecklar ungefär 40 procent av barnen någon form av ROP. [65, 66] Om barnen är födda innan den 27:e graviditetsveckan uppgår motsvarande siffra till 73 procent, risken är alltså högre ju yngre barnet är. [80, 81] Med utgångspunkt från att totalt 1 536 barn var föremål för screening år 2011, innebär detta att 614 stycken (40 procent) kommer att utveckla någon form av ROP. Om WINROP har en sensitivitet på hundra procent [78, 79], skulle alla dessa 614 barn identifieras och därmed undersökas av ögonläkare med jämna mellanrum. Om specificiteten endast är 63 procent, skulle 341 stycken barn, som inte kommer att utveckla ROP, ändå utsättas för regelbundna ögonundersökningar. Detta kan jämföras med alternativet utan WINROP, då alla 922 barn genomgår regelbundna ögonundersökningar. Med WINROP som screeningsverktyg besparas 581 barn (821 barn i bästa fall, 220 barn i sämsta fall) ytterligare stressande och obehagliga undersökningar, utfallet illustreras i figur 2 med antagen sensitivitet på 100 procent och specificitet på 63 procent.

Figur 2 Utfall för screening med WINROP som redskap efter en första ögonundersökning

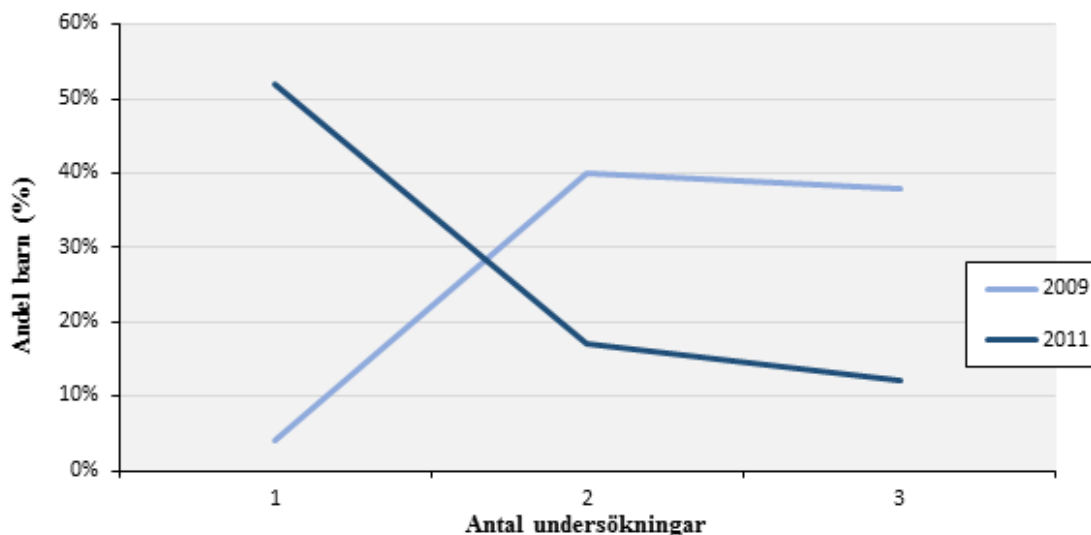


Hälsoeffekter

En studie från Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus i Göteborg [82] bekräftar att användning av WINROP minskar antalet ögonundersökningar per barn. Populationen bestod av barn födda vid en gestationsålder lägre än 28 veckor och 6 dagar, vilken omfattade 55 barn år 2009 och 42 barn år 2011. År 2009 användes inte WINROP som screeningverktyg, men däremot 2011. Resultaten blev följande; år 2009 behövde 4 procent undersökas en gång, 40 procent två gånger och 38 procent behövde undersökas tre gånger. Motsvarande siffror för 2011 var 52 procent, 17 procent respektive 12 procent. [82] Resultaten redovisas i figur 3. Detta innebär att det år 2009 genomfördes totalt 109 stycken ögonundersökningar, 1,98 ögonundersökningar per barn. År 2011 genomfördes 51 stycken ögonundersökningar, motsvarande 1,21 ögonundersökningar per barn.

Varje barn genomgick 0,76 stycken färre ögonundersökningar år 2011, en minskning med nästan 40 procent. Slutsatsen var att screeningverktyget WINROP leder till att barn med förhöjd risk för att utveckla ROP behöver genomgå färre ögonundersökningar.

Figur 3 Antalet screeningundersökningar år 2009 jämfört med år 2011



Kostnadseffekter

Att använda WINROP som komplement till traditionell screening leder till att färre barn behöver genomgå stressande ögonundersökningar, vilket förbättrar barnens livskvalitet. Dessutom leder det till att läkare och annan personal inte behöver genomföra lika många undersökningar, vilket leder till både tids- och kostnadsbesparingar. Baserat på siffrorna från ovan nämnda studie har vi skattat effekten för hela landet.

År 2011 föddes i Sverige 1 536 barn innan den 32:a graviditetsveckan, dessa barn ska enligt de tidigare riktlinjerna screenas för ROP. Om screening genomförs utan WINROP leder det till totalt 3 041 undersökningar (1,98 per barn), medan screening med WINROP leder till 1 859 undersökningar (1,21 per barn), en skillnad på 1 182 stycken undersökningar, baserat på den aktuella populationen. I och med den komplexa neonatalvården är enhetskostnaden för enbart

ögonundersökning avseende prematuritetsretinopati svårestimerad. Därför har vi valt att använda kostnaden för ett läkarbesök vid ögonkliniken på Universitetssjukhuset i Linköping. Denna kostnad uppgår till 2 195 kronor per läkarbesök. Detta betyder att den totala kostnaden för screening utan WINROP som hjälpmedel uppgår till knappt 6,7 miljoner kronor per år, medan kostnaden med WINROP skulle uppgå till drygt 4 miljoner kronor per år med antagande om att WINROP används i hela landet. Därmed sker en kostnadsbesparing på knappt 2,6 miljoner kronor per år om WINROP används som komplement i hela landet.

Tabell 11 Kostnader för screening utan och med WINROP som hjälpmedel

	UTAN WINROP	MED WINROP	SKILLNAD
ANTAL SCREENINGAR (ÖGONUNDERSÖKNINGAR)	3 041	1 859	1 182
KOSTNAD PER SCREENING (KR)	2 195	2 195	-
TOTAL KOSTNAD (KR)	6 674 995	4 080 505	2 594 490

Det ska dock tilläggas att dessa resultat är osäkra och endast hypotetiska värden av flera anledningar. Bland annat baseras WINROPs effekt i vården endast på en studie och utifrån antagande om en sensitivitet på 100 procent och en specificitet på 63 procent. Enligt nya riktlinjer ska endast barn födda innan den 31:a graviditetsveckan screenas för ROP, men till följd av avsaknad av data har vi baserat våra beräkningar på barn födda innan den 32:a graviditetsveckan vilket kan ha lett till en överskattning av antalet barn som är föremål för screening.

Slutsats

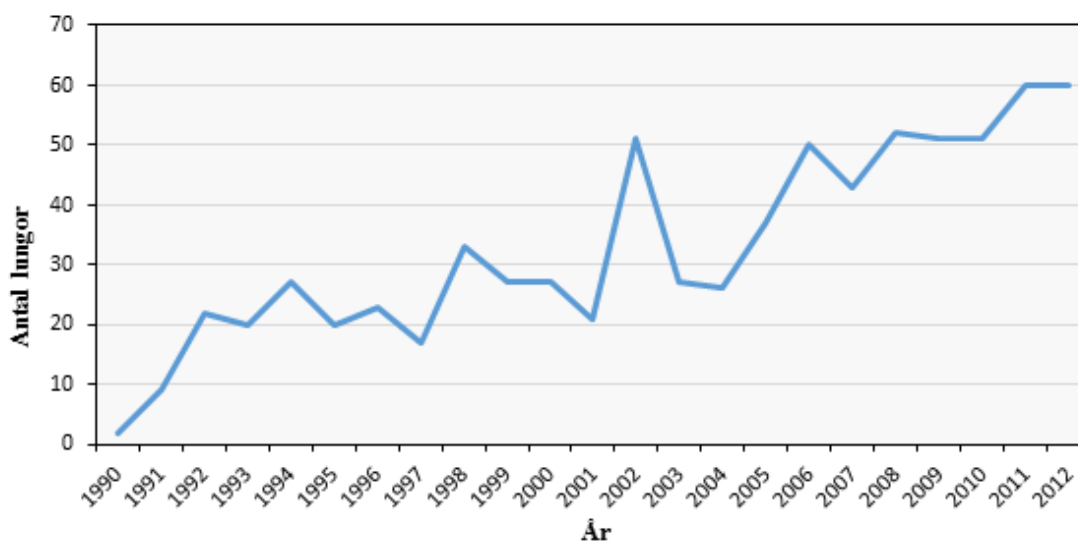
För tidigt födda barn genomgår i genomsnitt 0,77 färre ögonundersökningar när WINROP används som komplement vid screening. Om WINROP skulle användas som screeningverktyg för alla barn i målgruppen skulle det kunna generera en kostnadsbesparing på cirka 2,6 miljoner kronor per år.

Bilaga 2 – Fördjupat resonemang kring hälsoekonomiska aspekter

Fall 14: Organ Transplantation System (2009-00222)

Den första lungtransplantation genomfördes i USA 1963, men det dröjde ända fram till 1990 innan den första lungtransplantation genomfördes i Sverige. [83] Därefter har antalet transplanterade lungor per år ökat från 2 transplantationer år 1990 till 60 transplantationer år 2012 [1], se figur 4. För att klassas som möjlig organdonator måste vissa krav vara uppfyllda. Donatorn måste ha vårdats i respirator på en intensivvårdsavdelning samt ha en direkt fastställd dödsorsak. Den avlidne ska också vara identifierad som en medicinskt lämplig organdonator. Under år 2012 avled 3 308 patienter på en intensivvårdsavdelning, av dessa identifierades 150 stycken som möjliga organdonatorer varav 141 slutligen blev donatorer till organtransplantation. [84] Trots framstegen inom organtransplantation används internationellt idag endast cirka 20 procent av de potentiella lungorna. Uppgifter från USA visar att 22 procent av de potentiella lungorna för transplantation används medan motsvarande siffra från England är 17 procent. [41, 85] De svenska resultaten har dock förbättrats de senaste åren då man idag använder mellan 30 och 40 procent av de potentiella lungorna. [86]

Figur 4 Antal transplanterade lungor, år 1990-2012. [1]



Forskningsprojektet *Organ Transplantation System*, som baseras på professor Stig Steens tidigare forskning, syftar till att minska antalet lungor som kasseras och därmed öka antalet lungor tillgängliga för transplantation. Stig Steens forskning har lett till flera nya kliniska metoder, bland annat ex-vivo perfusion av lungor (EVLP). [39] Detta forskningsprojekt genererade systemet Vivoline SL1, vars syfte är att utvärdera, restaurera samt förvara lungor ex vivo.

Intervention

Den första transplantationen med en lunga som initialt inte uppfyllde kvalitetskraven för transplantation genomfördes år 2000 på en 54-årig kvinna som led av kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). Transplantationen betraktades som lyckad och under de första fem månaderna fungerade lungan utan några problem. [87]

Metoden för utvärdering och restaurering kallas för ex vivo lungperfusion (EVLP). Detta kan utföras med hjälp av bland annat Vivoline LS1. Utrustningen består av två delar, en utvärderingsenhet (kapitalutrustning) och en lungkammare som är en förbrukningsvara/engångsartikel. Utvärderingsenheten har fem olika program för att optimera antalet användbara lungor; priming, rekonditionering, utvärdering, nedkylning samt preserving. Vid priming används maskinen till att utvärdera lungans kvalitet, vid rekonditionering värms lungan sakta upp igen och perfuseras med en syresatt lösning. Under utvärderingsprogrammet används istället en syrefriad lösning i den uppvärmda lungan för att testa dess funktion. Under nedkylningsfasen sänks temperaturen och en syresatt lösning cirkulerar återigen i lungan. Vid preserving förvaras lungan fuktigt och kallt i upp till 22 timmar. På maskinens monitor visas grafer och värden på flödet, temperaturen samt trycket i lungan. All data som systemet fångar upp kan också användas för forskning och/eller kvalitetsdokumentation. [88] Vivoline LS1 gör det möjligt att:

- 1 Utvärdera lungorna, för att se om de uppfyller kraven för en transplantation.
- 2 Rekonditionera lungorna, om den ursprungliga kvaliteten är för låg kan systemet förbättra lungorna till en acceptabel nivå för transplantation.
- 3 Förvara lungorna ex vivo under en längre tid, underlättar logistiken för transplantation.

Ovan nämnda egenskaper resulterar i att fler lungor kan användas då färre lungor kasseras på grund av för dålig kvalitet. Denna typ av utvärdering och rekonditionering ex vivo kan förbättra kapaciteten hos de lungor som ligger på marginalen för att användas till transplantation, vilket också ökar möjligheten att minska tiden på väntelistan.[89] EVLP som metod har prövats i flera studier med positiva resultat, vilket innebär ett ökat antal tillgängliga lungor för transplantation. [43, 85, 86, 90, 91] Resultaten från de studier där Vivoline LS1 har använts presenteras i tabell 8, där visas antalet lungor som var föremål för EVLP och hur många som därefter uppnådde kvalitetskraven för transplantation.

Tabell 12 Effekten av EVLP samt EVLP i Vivoline LS1

	LUNGOR TILL EVLP	ANVÄNDBARA EFTER EVLP	ANDEL ANVÄNDBARA
EVLP+VIVOLINE SL1 SVERIGE [41]	22	20	91 %
EVLP+VIVOLINE SL1 SVERIGE [40]	12	10	83 %

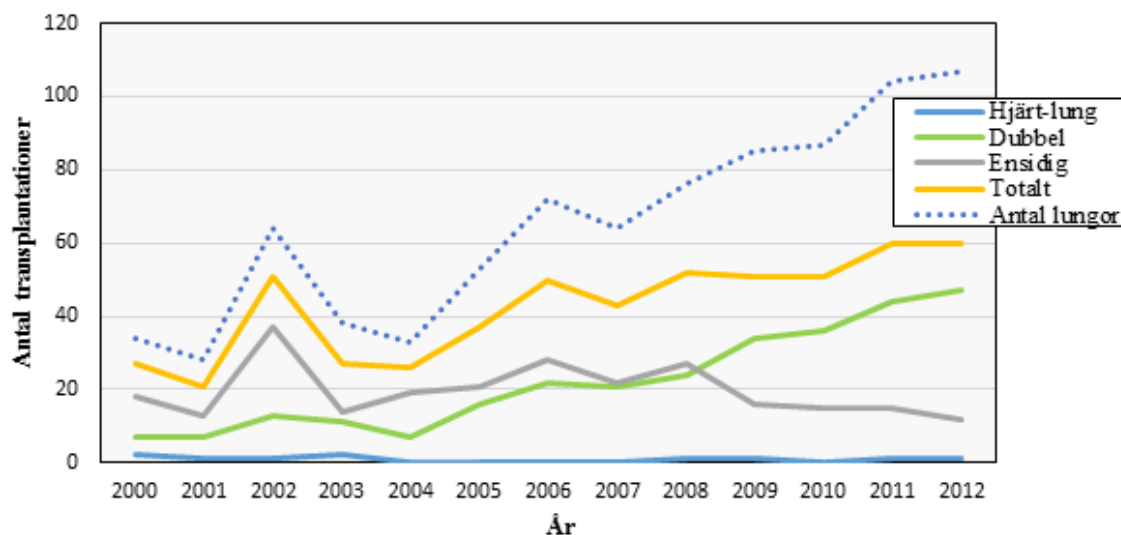
I en studie från 2012 [41] användes Vivoline LS1 för att utvärdera och restaurera sex lungor (lungpar) som inte uppfyllde kvalitetskraven för transplantation. Av dessa var det slutligen två singel-lungor som inte uppnådde kvalitetskraven, vilket ledde till att sex patienter fick nya lungor (fyra stycken genomgick dubbelsidig transplantation, två genomgick enkelsidig). Alla patienter överlevde de första 30 dagarna och sjukhusvistelsen varade i genomsnitt i 31 dagar. En

annan studie genomfördes under en 18-månadersperiod med start i januari 2011, då användes Vivoline LS1 för att behandla 22 stycken lungor med EVLP. Av dessa kunde slutligen 20 stycken användas till transplantation. Totalt 11 patienter fick ny lunga/lungor som behandlats med EVLP. Denna grupp jämfördes med en kontrollgrupp på 47 patienter som fått en konventionellt godkänd lunga (som inte genomgått EVLP). Inga signifikanta skillnader gällande exkubering, vård på intensivvårdsavdelning och sjukhusvistelsens längd kunde ses mellan grupperna. Däremot avled tre patienter i kontrollgruppen innan utskrivning medan alla patienter i EVLP-gruppen överlevde. Efter tre månader var 100 procent (11/11) i EVLP-gruppen och 94 procent (44/47) i kontrollgruppen fortfarande vid liv. Slutsatserna från denna studie var att de tidiga kliniska resultaten visar att transplantation med EVLP-behandlade lungor är jämförbara med transplantation med konventionella lungor. [42] En svaghet med studien är att den inte var randomiserad och att det därmed finns en risk att patientsammansättningen skiljer sig åt mellan grupperna.

Kostnadsintäktsanalys

Vi har valt att genomföra en kostnadsintäktsanalys där vi ställer kostnaderna för att använda Vivoline LS1 mot den nytta som genereras. Sedan år 2008 har fler dubbelsidiga lungtransplantationer genomförts per år (se figur 6), om det är en effekt av Vivoline LS1 är svårt avgöra, men maskinen kan vara en bidragande faktor då den har använts kliniskt sedan 2009/2010. [38] År 2012 transplanterades totalt 107 stycken lungor, vilket kan jämföras med 76 stycken år 2008, vilket illustreras av den streckade linjen i figur 5. Den gula linjen visar hur många lungtransplantationer som genomfördes totalt.

Figur 5 Antalet genomförda lungtransplantationer, den streckade linjen illustrerar totalt antal transplanterade lungor



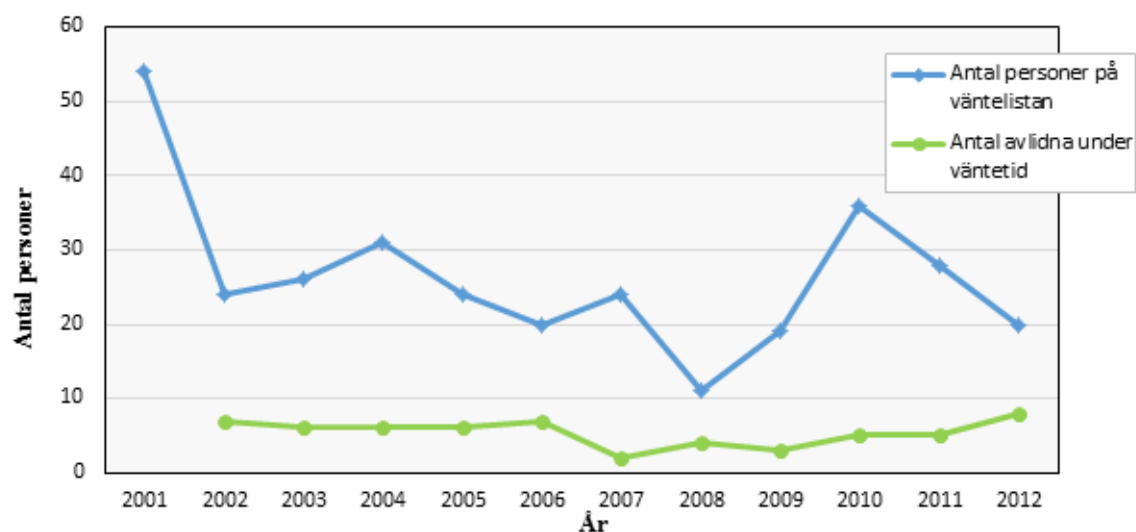
Idag gäller särskilda restriktioner för de lungor som ska restaureras via EVLP, vilket också försvårar analysen av de potentiella effekterna då inte alla lungor faktiskt är föremål för restaurering. De studier som har genomförts för att utvärdera skillnader mellan transplantation av konventionella lungor och EVLP-behandlade lungor efter transplantation, har

inte kunnat påvisa några skillnader i resultatet. [42, 43] Däremot förekommer viss bias då dessa studier inte har varit randomiserade utan särskilt utvalda patienter och lungor har valts att ingå i en EVLP-grupp. Därutöver baseras analysen på ett antagande om att den andel lungor kan restaureras med hjälp av EVLP och göras tillgängliga för transplantation, appliceras på det totala antalet lungor som annars skulle kasseras. Så av de 80 procent som idag kasseras, skulle man med hjälp av ELVP (Vivoline LS1) kunna restaurera 83-91 procent av dessa.

Population

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) är en sjukdom med allvarliga hälsoeffekter men även en sjukdom som medför en stor samhällsekonomisk kostnad. År 1999 uppgick kostnaden för KOL i Sverige till 9,1 miljarder kronor. [92, 93] I Sverige är mellan 400 000 och 700 000 människor drabbade av KOL och år 2012 dog 2 650 personer till följd av sjukdomen, en siffra som nästan har fördubblats sedan 1997 då 1 388 personer avled på grund av sjukdomen. [94, 95] Sjukdomen kännetecknas av att lungorna långsamt begränsas, andra symptom är hosta, kronisk och progressiv dyspné (andnöd) samt ökad produktion av slem. Patientens hälsorelaterade livskvalitet försämras kraftigt, särskilt i senare stadier av sjukdomen.[92] KOL är den vanligaste diagnosen för lungtransplantation, därefter kommer lungfibros, cystisk fibros och primär pulmonell hypertension. [96] Den berörda populationen för denna analys är alltså svårt lungsjuka personer där lungtransplantation är den sista utvägen. I våra uträkningar utgår vi ifrån det antal personer som fanns på väntelistan för en lungtransplantation olika år. I figur 6 illustreras hur många patienter som har stått på väntelistan per år från år 2001 till 2012. Dessutom redovisas hur många som avlidit i väntan på en lungtransplantation. Vid början av år 2012 fanns det totalt 89 personer registrerade på väntelistan för en lungtransplantation. Av dessa genomgick 60 stycken en transplantation, 8 stycken avled under väntetiden, 1 person ströks från listan och 20 stycken väntade fortfarande på transplantation vid årets slut. [1] Under året genomgick alltså 67 procent av de behövande en transplantation.

Figur 6 Antal registrerade personer samt antalet avlidna personer registrerade på väntelista för lungtransplantation, år 2001-2012



Medianväntetiden i Sverige uppgick år 2011 till 44 dygn. [97] Som figur 6 visar, har antalet avlidna på väntelistan legat på en relativt oförändrad nivå de senaste tio åren.

Kostnader

Livstidskostnaden för en person som genomgår en lungtransplantation har beräknats till 2 737 850⁹ kronor enligt Washington University Group. Storleksordningen på kostnaden i denna beräkning konfirmerades senare av Universitet i Pittsburg som redovisade liknande siffror. [98] Tillgången på svensk kostnadsdata är bristfällig inom området, därför är det svårt att uppskatta vad en lungtransplantation kostar i Sverige. [37] Det gäller även för konventionella lungtransplantationer. Enligt Sveriges Kommuner och Landstings (SKL) KPP-databas (kostnad per patient) kostar en lungtransplantation 1,1 miljoner kronor. [99] Detta belopp är dock osäkert då det finns en hög andel ytterfall i diagnosgruppen.

En merkostnad tillfaller för de lungor som behandlas i Vivoline L1. Kostnaden för själva systemet Vivoline LS1 uppgår enligt Peter Sebelius till cirka en miljon kronor. Med en ekonomisk livslängd på tio år innebär det, grovt räknat, en årlig kostnad på cirka 100 000 kronor per maskin. Denna kostnad kan fördelas på det antal ytterligare lungor som ska nyttiggöras. Därtill tillkommer kostnader på cirka 100 000 kronor per transplantation för de engångsartiklar som krävs vid en transplantation med Vivoline LS1. [38]

Hälsoeffekter

I en brittisk studie från 2001 undersökte Anyanwu et al. hälsorelaterad livskvalitet hos personer som stod på väntelistan för en lungtransplantation jämfört med de som redan genomgått transplantationen. Som instrument användes EuroQol EQ5D-formuläret där de möjliga sammanvägda värdena för hälsorelaterad livskvalitet sträcker sig från -0,59 till 1, på en skala där 0 representerar död och 1 representerar bästa möjliga hälsa. I studien framkom att patienter på väntelistan för lungtransplantation i genomsnitt hade en hälsorelaterad livskvalitet på 0,31, medan patienter, tre år efter transplantation, upplevde en hälsorelaterad livskvalitet på 0,61, 0,82 och 0,87 efter singel-, dubbel- respektive hjärt-lungtransplantation. [100] I en annan studie med EuroQols instrument, visades att livskvaliteteten för patienter på väntelistan, försämrades ju längre tid de befann sig på listan, från 0,55 efter 0-6 månader på listan, till 0,4 efter 12-15 månader på listan. Direkt efter transplantation steg dock den hälsorelaterade livskvaliteten till 0,69 för att ytterligare förbättras med tiden och slutligen nå mer normala värden för hälsorelaterad livskvalitet i befolkningen. Vid 1-3 månader efter transplantationen var den upplevda hälsorelaterade livskvaliteten 0,83 och efter mer än 25 månader efter transplantationen var den 0,9. [101] I en tredje studie användes standard gamble-metoden som instrument för att kvalitetsjustera vunna levnadsår efter transplantation, resultatet blev att en lungtransplantation genererade en total vinst på 0,62 QALYs. [102] Även andra studier visar att patienter som överlever en lungtransplantation upplever stora förbättringar i hälsorelaterad livskvalitet då de har mer energi och bättre rörlighet samt att känslor som ångest och depression har minskat jämfört med tiden före transplantationen. [103-106]

⁹ Från USD till SEK med växelkursen 6,442

Värdet av hälsa

Ett sätt att beskriva hälsovinsten i kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) i ett samhälls-ekonomiskt perspektiv är att omsätta måttet till ett monetärt värde. Detta kan göras på olika sätt, ett är att ta reda på samhällets betalningsvilja för ett extra kvalitetsjusterat levnadsår. Inom trafikforskning har en QALY värderats till 655 000 kronor. [7] Men det finns idag inget fastställt värde på vad en QALY är värd. Socialstyrelsen har i sina riktlinjer angivit att 100 000 kronor per QALY är en låg kostnad, 500 000 kronor ses som hög kostnad och om kostnaden per QALY överstiger 1 miljon anses den som mycket hög. [8] I debatten nämns dock 500 000 kronor ofta som en acceptabel nivå per vunnen QALY. Betalningsviljan, dvs. värdet av en QALY, anses vara högre vid insatser riktade till svåra sjukdomstillstånd jämfört med mindre svåra tillstånd. Det finns exempel där en kostnad på 1 miljon kronor kan accepteras vid införande av nya läkemedel. I och med att det monetära värdet på en QALY inte är fastställt, kommer resultatet presenteras utifrån att en QALY är värd 500 000 kronor respektive 1 miljon kronor.

Kostnadseffektivitetsstudier av lungtransplantation

Att undersöka kostnadseffektiviteten av lungtransplantation är av flera orsaker komplicerat, det har till exempel inte genomförts några randomiserade kontrollerade studier, utan data till modeller är baserat på patienter som rekryterats från väntelistor. Dessutom råder stora skillnader mellan länder gällande kostnader inom sjukvården samt skillnader i mättekniker. [107] I en rapport från Holland [101] rapporterades en inkrementell kostnad för en lungtransplantation på 666 330 SEK¹⁰ per QALY. Den inkrementella kostnaden beräknades utifrån en tidsperiod på 40 år med en diskonteringsränta på 5 procent. I en kanadensisk studie uppgick den inkrementella kostnaden per vunnen QALY till 300 397 kronor¹¹. [102] Då en lungtransplantation inte alltid har stor effekt på den förväntade livslängden, är förbättring av den hälsorelaterade livskvaliteten en viktig faktor vid beslut om transplantation. I en brittisk studie genererade en singel-, dubbel- samt hjärt-lungtransplantation motsvarande 2,1, 3,3 respektive 3,6 QALYs. [108] Kostnaden per vunnen QALY var 310 875 kronor för en singeltransplantation, 211 389 kronor för en dubbeltransplantation samt 188 654 kronor för en hjärt-lungtransplantation. [108] Något som bör nämnas, för att delvis förklara skillnaderna i resultat mellan studierna, är att den holländska studien inkluderar indirekta kostnader, vilket varken den kanadensiska eller den brittiska studien gör. Lungtransplantation är ett dyrt ingrepp men det har också en betydelsefull effekt på hälsorelaterad livskvalitet. [107] Sammantaget visar studier att lungtransplantation är en effektiv intervention, både överlevnad och livskvalitet ökar efter en transplantation. [101]

Resultat

Utifrån antagandet att Vivoline LS1 ännu inte implementerats kliniskt fullt ut, och därmed inte genererar fullskalig effekt, utgår vi från att Vivoline LS1 inte haft effekt på 2012 års lungtransplantationsstatistik. År 2012 avled 150 lämpliga organdonatorer, av dessa blev slutligen 141 stycken organdonator. Av totalt 282 möjliga lungor användes totalt 107 stycken, vilket motsvarar 38 procent av det totala antalet. Detta innebär att 175 stycken lungor kasserades. Med

¹⁰ Från NLG till SEK med växelkursen 3,99

¹¹ Från USD till SEK med växelkursen 6,442

Vivoline LS1 skulle 83-91 procent av dessa lungor kunna bli användbara, vilket motsvarar 145-159 stycken lungor (152 stycken i genomsnitt). Med antagande om att fördelningen mellan de olika transplantationstyperna är den samma som vid konventionell lungtransplantation, möjliggör detta att ytterligare 67 stycken dubbelsidiga, 17 stycken singel och 1 hjärt-och lungtransplantation skulle kunna genomföras. I slutet av 2012 fanns 20 personer på väntelistan vilket skulle innebära ett överskott på lungor, en effekt av detta kan bli att kriterierna för att bli transplanterad sänks i framtiden med en bättre tillgång på lungor för transplantation. Under år 2012 avled dessutom åtta patienter i väntan på en transplantation, det kan tänkas att Vivoline LS1 hade möjliggjort att dessa patienter transplanterats i tid och därmed överlevt.

Om den grupp patienter som väntade slutet av 2012 plus de som avled året ($n=28$) är representativ avseende typ av lungtransplantation, skulle 6 patienter kunna genomgå en singeltransplantation vilket genererar 2,1 QALYs per person (totalt 12,6 QALYs), 22 patienter skulle genomgå en dubbel lungtransplantation vilket genererar 3,3 QALYs per person (totalt 72,6 QALYs). Ingen patient skulle transplanteras med både hjärta och lungor. Detta innebär en aggregerad vinst på totalt 85,2 QALYs. Utifrån att en QALY skulle kunna värderas till 500 000 kronor är det monetära värdet av en singel lungtransplantation 1,05 miljoner kronor, för en dubbel lungtransplantation 1,65 miljoner kronor och för en hjärt-lungtransplantation skulle värdet uppgå till 1,8 miljoner kronor. Den totala hälsovinsten under ett år, 85,2 QALYs, genererar ett monetärt värde på 42,6 miljoner kronor.

Om ett ökat utbud på lungor skulle innebära att restriktionerna för transplantation skulle sänkas, så att alla lungor skulle komma till användning, då skulle totalt 85 patienter bli transplanterade, utöver de som transplanteras konventionell lunga. För singel, dubbel samt hjärt-och lungtransplantation skulle det innebära 3,3 QALYs för 67 personer, 2,1 QALYs för 17 personer samt 3,6 QALYs för en person, vilket tillsammans blir 260,4 QALYs till ett värde av 130,2 miljoner kronor.

Analysen är gjord med antagande om att hälften av lungtransplantationerna genomförs i Lund och den andra hälften i Göteborg och att båda klinikerna använder varsin maskin. Resultatet redovisas i tabell 13 och är uppdelat på antalet patienter som blir transplanterade med lunga via Vivoline LS1. Om den nytta de extra QALYs genererar överstiger kostnaden för transplantationen blir resultatet positivt. Om en QALY värderas till 500 000 kr, överstiger nyttan kostnaden för transplantation av dubbel- samt hjärta- och lungtransplantation, men vid transplantation av en singel-lunga överstiger kostnaden nyttan.

Tabell 13 Kostnadsintäktsanalys för lungtransplantation med lungor som behandlats med hjälp av Vivoline LS1

	28 PATIENTER			85 PATIENTER		
	Singel (n=6)	Dubbel (n=22)	Hjärt-lung (n=0)	Singel (n=17)	Dubbel (n=67)	Hjärt-lung (n=1)
QALY 500 000 KR QALY/PATIENT	1 050 000	1 650 000	-	1 050 000	1 650 000	1 800 000
QALY TOTALT	6 300 000	36 300 000	-	17 850 000	110 550 000	1 800 000
QALY 1 000 000 KR QALY/PATIENT	2 100 000	3 300 000	-	2 100 000	3 300 000	3 600 000
QALY TOTALT	12 600 000	72 600 000	-	35 700 000	221 100 000	3 600 000
AVSKRIVNING (KR)	7 143	7 143	-	2 273	2 273	2 273
ENGÅNGSARTIKLAR (KR)	100 000	100 000	-	100 000	100 000	100 000
TRANSPLANTATION (KR)	1 100 000	1 100 000	-	1 100 000	1 100 000	1 100 000
KOSTNAD/PATIENT (KR)	1 207 143	1 207 143	-	1 202 273	1 202 273	1 202 273
TOTAL KOSTNAD	7 242 858	26 557 146		20 438 641	80 552 291	1 202 273
(QALY 500 000 KR) RESULTAT/PATIENT	-157 143	442 857	-	-152 273	447 727	597 727
RESULTAT TOTALT	-942 858	9 742 854	-	- 2 588 641	29 997 709	597 727
(QALY 1 000 000KR) RESULTAT/PATIENT	892 857	2 092 857	-	897 727	2 097 727	2 397 727
RESULTAT TOTALT	5 357 142	46 042 854	-	15 261 359	140 547 709	2 397 727

Slutsats

Utifrån dessa beräkningar dras slutsatsen att användning av Vivoline LS1 skulle kunna generera en samhällsekonomisk vinst på cirka 9 miljoner kronor respektive 28 miljoner kronor, baserat på 28 respektive 85 patienter (om en QALY värderas till 500 000 kronor). Om en QALY istället värderas till en miljon kronor blir den samhällsekonomiska vinsten cirka 51 miljoner kronor respektive 158 miljoner kronor. Siffrorna bör tolkas med stor försiktighet då beräkningarna är baserade på stora antaganden med många osäkerheter. En formellt korrekt analys av det samhälleliga värdet av Vivoline LS1 borde jämföras med alternativa metoder för EVLP. Någon sådan jämförelse är för närvarande inte möjlig.

Bilaga 3 – Intervjumall

Datum: _____ Diarie-nr: _____

Projektledare: _____

Forsknings-/tillämpningsområde: _____

Företag/högskola/forskningsenhet/grupp: _____

Intervjuperson: _____

1. Är forskningsprojektet _____ avslutat?

Ja ☐

Nej ☐

2. Har forskningen resulterat i en, eller flera, nya produkter/metoder? (Självständig eller komponent i annan produkt/teknologi/metod)

Om ja, vilken/vilka (gå vidare till fråga 3): _____

Om nej: **2a.** Har forskningen resulterat i kunskaper som med stor sannolikhet i fortsättningen kommer att leda till ny produkt/metod?

Ja: _____

Nej, varför inte? Vad var målet?: _____

2b. Om nej, kommer forskningen få betydelse på annat vis? _____

Gå vidare till fråga 7

Spridning

3. Används produkten/metoden inom hälso- och sjukvården?

Ja ☐ 3a. Hur (i vilken spridningsfas – tidig spridningsfas; spridning i användning eller rutinsjukvård, etablerad produkt)? _____

3b. Var används den idag? (antal landsting, kliniska enheter, export, annat område) _____

Gå till fråga 4

Nej ☐ 3c. Används den i andra sammanhang? (t.ex. hittills endast i forskningssyfte, förkliniska studier, experimentell användning, industriproduktion) _____

3d. Vilken framtida användning kan du se inom hälso- och sjukvården? _____

3e. Vilket tidsperspektiv? _____

Gå till fråga 7

Betydelse

4. Har produkten metoden lett till mätbara hälsoeffekter? (Helhetsbedömning för komponenter)

Ja ☐ Vilka: _____

Nej ☐ Vad beror detta på? (Svårt att mäta, komponent i annan teknologi) _____

5. Finns det någon utvärdering eller dokumentation av produktens/metodens hälsoeffekter? Vetenskapliga publicerade studier? Finns det t.ex. utvärderingar av snarlika metoder/produkter? _____

6. Vilka ekonomiska effekter inom sjukvården har produkten/metoden lett till? Dyrare/billigare? _____

Övrigt

7. Hur stor betydelse hade anslaget från VINNOVA för forskningsprojektet? _____

8. Finns det något annat du vill ta upp, som kan vara av värde i en utvärdering av ert forskningsprojekt? _____

9. Finns det andra personer som kan kontaktas för mer information angående den aktuella forskningen? _____

Referenser och källor

1. Scandiatransplant. *Historical data: Transplantation figures*. 2013 [cited 2013 2013-12-01]; Available from: www.scandiatransplant.org/data.
2. Hedner, T.L., Olle, *Svensk forskning behöver svensk innovationskraft*, in *Läkartidningen*. 2013, Läkartidningen: ww2.lakartidningen.se. p. 204-205.
3. Roback, K., M. Rahmqvist, and P. Carlsson, *Investering i hälsa - Hälsoekonomiska effekter av forskning inom medicinsk teknik och innovativa livsmedel*, V.-V.f. Innovationssystem, Editor. 2009.
4. Eriksson, P., L. Wärngård, and K. Nordqvist, *Utlösning inom programmet Innovationer för framtidens hälsa*, VINNOVA, Editor. 2008: www.vinnova.se.
5. NASA. *Technological Readiness Level*. 2012 [cited 2013 2013-01-07]; Available from: http://www.nasa.gov/directorates/heo/scan/engineering/technology/txt_accordion1_prt.htm.
6. Bernfort, L., *Hälsoekonomiska utvärderingar - Vad menas och hur gör man?*, in *CMT Rapport*. 2009.
7. Persson, U. and J. Hjelmgren, *Hälso- och sjukvården behöver kunskap om hur befolkningen värderar hälsan*. *Läkartidningen*, 2003. **100**(43): p. 3436-7.
8. SBU, *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok*. 2013.
9. Devlin, N. and D. Parkin, *Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis*. *Health Econ*, 2004. **13**(5): p. 437-52.
10. Hansson, G.K., *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(16): p. 1685-95.
11. Nilsson, J., *Projektbeskrivning: Ny immunologisk terapi och diagnostik vid hjärtsjukdom*. 2008.
12. Nilsson, J., *Ny immunologisk terapi och diagnostik vid hjärtsjukdom* T. Eriksson, Editor. 2013.
13. Normark, S., *Projektbeskrivning: Trigger of suicidal cell death: development of novel antibacterials*. 2008.
14. Mellroth, P., et al., *Structural and Functional Insights into Peptidoglycan Access for the Lytic Amidase LytA of Streptococcus pneumoniae*. *MBio*, 2014. **5**(1).
15. Yurchenco, P.D., P.S. Amenta, and B.L. Patton, *Basement membrane assembly, stability and activities observed through a developmental lens*. *Matrix Biol*, 2004. **22**(7): p. 521-38.
16. Aumailley, M., et al., *A simplified laminin nomenclature*. *Matrix Biol*, 2005. **24**(5): p. 326-32.
17. Tryggvason, K., T. Eriksson, Editor. 2013.
18. Claesson-Welsh, L., *Projektbeskrivning: Inflammation och angiogenes; ny behandlingsstrategi*. 2008.
19. Hakansson, B., et al., *A novel bone conduction implant (BCI): engineering aspects and pre-clinical studies*. *Int J Audiol*, 2010. **49**(3): p. 203-15.
20. Taghavi, H., B. Hakansson, and S. Reinfeldt, *Analysis and design of RF power and data link using amplitude modulation of Class-E for a novel bone conduction implant*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2012. **59**(11): p. 3050-9.
21. Håkansson, B., *En ny implanterbar hörapparat*, in *Innovationer för framtidens hälsa*, T. Eriksson, Editor. 2014.
22. Eeg-Olofsson, M., et al., *The Bone Conduction Implant-First Implantation, Surgical and Audiologic Aspects*. *Otol Neurotol*, 2013.
23. Jarl, J., et al., *The societal cost of alcohol consumption: an estimation of the economic and human cost including health effects in Sweden, 2002*. *Eur J Health Econ*, 2008. **9**(4): p. 351-60.
24. Gapminder. *The Ignorance Project*. 2013 [cited 2013 2013-12-11]; Available from: <http://www.gapminder.org/ignorance/>.
25. WHO. *10 Facts about diabetes*. 2013 October 2013 [cited 2013 2013-12-11]; Available from: <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/en/index.html>.

26. Abrahams, S.W. and M.H. Labbok, *Breastfeeding and otitis media: a review of recent evidence*. Curr Allergy Asthma Rep, 2011. **11**(6): p. 508-12.
27. Holgerson, P.L., et al., *Oral microbial profile discriminates breast-fed from formula-fed infants*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. **56**(2): p. 127-36.
28. Hernell, O., *Tillväxt och utveckling med modersmjölksersättning*, T. Eriksson, Editor. 2013.
29. Timby, N., et al., *Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial*. Am J Clin Nutr, 2014.
30. Tennefors, C., *Tillväxt och utveckling med modersmjölksersättning (TUMME-studien)*, T. Eriksson, Editor. 2013.
31. Karolinska Development. Profit from innovation - Athera Biotechnologies AB www.karolinskadevelopment.com 2013 [cited 2013-09-24]. Available from <http://www.karolinskadevelopment.com/index.php?CID=481>.
32. Frostegård, J., 2009-00217 *Naturliga antikroppar mot forförlökolin vid hjärt-kärlsjukdom och Alzheimers sjukdom*, T. Eriksson, Editor. 2013.
33. Athera. Athera Biotechnologies AB. 2013 2013-09-24]; Available from: <http://www.karolinskadevelopment.com/index.php?CID=115>.
34. Mosesson, C.P., *Ökad livskvalitet och hälsa hos prematurfödda barn – diagnostik, prevention och behandling av synhotande retinopati* T. Eriksson, Editor. 2013: E-mail.
35. Hellström, A., 2009-00221 *Ökad livskvalitet och hälsa för prematurfödda barn - diagnostik, prevention och behandling av synhotande retinopati*, T. Eriksson, Editor. 2013.
36. Administration, U.S.F.a.D. *Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products*. 2013 2013-08-14 2013-12-10]; Available from: <http://www.fda.gov/forindustry/developingproductsforrareconditions/howtoapplyfororphanproductdesignation/default.htm>.
37. The National Board of Health and Welfare. *Hjärt- och lung-transplantationer som rikssjukvård - Underlag till Rikssjukvårdsnämndens möte den 19 november 2008*. www.socialstyrelsen.se: 2008 2008-126-35.
38. Sebelius, P., *Organ Transplantation System*, T. Eriksson, Editor. 2013.
39. VivoLine. Board of Directors www.vivoline.se: VivoLine Medical AB; 2013 [cited 2014-01-13]. Available from: <http://www.vivoline.se/en/about-vivoline/board-of-directors/>.
40. Carling, A., *Lundamaskin räddar lungor*, in *Sydsvenskan*. 2010, Sydsvenska Dagbladets AB www.sydsvenskan.se.
41. Wallinder, A., et al., *Transplantation of initially rejected donor lungs after ex vivo lung perfusion*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **144**(5): p. 1222-8.
42. Wallinder, A., et al., *Early results in transplantation of initially rejected donor lungs after ex vivo lung perfusion: a case-control study*. European Journal Of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal Of The European Association For Cardio-Thoracic Surgery, 2013.
43. Lindstedt, S., et al., *Comparative outcome of double lung transplantation using conventional donor lungs and non-acceptable donor lungs reconditioned ex vivo*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011. **12**(2): p. 162-5.
44. Morein, B., *Nytt koncept och ny teknik för rening av luft från virus, andra nanopartiklar och molekyler som fyller ett hittills icke tillgodosett behov*. 2009.
45. Zetterberg, T., 2009-00224 *Nytt koncept och teknik för rening av luft från virus/nano-partiklar*, T. Eriksson, Editor. 2013.
46. Kontogeorgis, D., *BET 3: Can protein S100B add to current clinical guidelines in adult minor head injury?* Emerg Med J, 2013. **30**(7): p. 597-9.
47. Astrand, R., J. Uden, and B. Romner, *[High time to start using the brain injury marker S100B when diagnosing minor head injuries]*. Lakartidningen, 2013. **110**(38): p. 1675.
48. Tonino, P.A., et al., *Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention*. N Engl J Med, 2009. **360**(3): p. 213-24.

49. Pijls, N.H., et al., *Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(3): p. 177-84.
50. SWEDHEART. Årsrapport 2013 [cited 2014 2014-02-05]; Available from: <http://www.ucr.uu.se/swedeheart/index.php/arsrapporter>.
51. Lindberg, L.G. and B. Jonsson. *Method and means for measuring systolic blood pressure in the ankle*. 2006 [cited 2013 2013-12-09]; Available from: <http://www.google.com/patents/WO2006049571A1?cl=en>.
52. Gough, N. and J. Evans. *Automatic ankle brachial pressure index system*. 2013 [cited 2013 2013-12-09]; Available from: <http://www.google.it/patents/US8439843>.
53. Marks, L. and M. Smith. *Impedance based device for non-invasive measurement of blood pressure and ankle-brachial index*. 2011 [cited 2013 2013-12-09]; Available from: <http://www.google.nl/patents/US7887491>.
54. Hariz, M., *Deep brain stimulation: new techniques*. Parkinsonism Relat Disord, 2014. **20 Suppl 1**: p. S192-6.
55. Dams, J., et al., *Cost-effectiveness of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease*. Mov Disord, 2013. **28**(6): p. 763-71.
56. Cipriani, C., M. Controzzi, and M.C. Carrozza, *The SmartHand transradial prosthesis*. J Neuroeng Rehabil, 2011. **8**: p. 29.
57. Monksfield, P., et al., *Cost-effectiveness analysis of the bone-anchored hearing device*. Otol Neurotol, 2011. **32**(8): p. 1192-7.
58. Chalmers. *Bone Anchored Hearing Aid - BAHA*. 2013 [cited 2014 2014-02-14]; Available from: <http://www.chalmers.se/sv/projekt/Sidor/BAHA.aspx>.
59. Salmelin, A., et al., *Fetal monitoring with computerized ST analysis during labor: a systematic review and meta-analysis*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2013. **92**(1): p. 28-39.
60. Neilson, J.P., *Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **5**: p. Cd000116.
61. Dokus, K., et al., *Impact of fetal pulse oximetry and ST analysis surveillance withdrawal on rates of obstetric surgery and frequency of low birth umbilical artery pH: a cause of rising caesarean rates?* J Obstet Gynaecol, 2013. **33**(7): p. 685-8.
62. Schuit, E., et al., *Effectiveness of electronic fetal monitoring with additional ST analysis in vertex singleton pregnancies at >36 weeks of gestation: an individual participant data metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **208**(3): p. 187.e1-187.e13.
63. VINNOVA, *Projektkatalog Innovationer för framtidens hälsa*. 2011: www.vinnova.se.
64. Socialstyrelsen. *Statistikdatabas för graviditeter, förlossningar och nyfödda* 2013 [cited 2013 2013-12-12]; Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/graviditeter-forlossningarochnyfodda>.
65. Hellström, A., *Projektbeskrivning: Ökad livskvalitet och hälsa hos prematurfödda barn – diagnostik, prevention och behandling av synhotande retinopati*. 2008.
66. Holmstrom, M., M. el Azazi, and U. Kugelberg, *Ophthalmological long-term follow up of preterm infants: a population based, prospective study of the refraction and its development*. Br J Ophthalmol, 1998. **82**(11): p. 1265-71.
67. Holmström, G., *Retinopathy of Prematurity, in State of the art – dokument*. 2012: Ögonkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.
68. Binenbaum, G., *Algorithms for the prediction of retinopathy of prematurity based on postnatal weight gain*. Clin Perinatol, 2013. **40**(2): p. 261-70.
69. Hellström, A., et al., *Early Weight Gain Predicts Retinopathy in Preterm Infants: New, Simple, Efficient Approach to Screening*. Pediatrics, 2009. **123**(4): p. e638-e645.
70. Gonzalez Viejo I, Ferrer Novella C, Pueyo Royo V. *The WINROP algorithm and other innovations in the screening for retinopathy of prematurity*. Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia. 2013;88(2):43-4.

71. Lundgren, P., et al., WINROP identifies severe retinopathy of prematurity at an early stage in a nation-based cohort of extremely preterm infants. *PLoS One*, 2013. **8**(9): p. e73256.
72. Piyasena, C., et al., Prediction of severe retinopathy of prematurity using the WINROP algorithm in a birth cohort in South East Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2013.
73. Sun, H., et al., The use of the WINROP screening algorithm for the prediction of retinopathy of prematurity in a Chinese population. *Neonatology*, 2013. **104**(2): p. 127-32.
74. Choi, J.H., et al., Efficacy of the screening algorithm WINROP in a Korean population of preterm infants. *JAMA Ophthalmol*, 2013. **131**(1): p. 62-6.
75. Zepeda-Romero, L.C., et al., Prediction of retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in a Mexican population of preterm infants. *Arch Ophthalmol*, 2012. **130**(6): p. 720-3.
76. Wu, C., et al., Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 2012. **130**(8): p. 992-9.
77. Hard, A.L., et al., Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol*, 2010. **128**(11): p. 1432-6.
78. Wu, C., et al., Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 2010. **128**(4): p. 443-7.
79. Lofqvist, C., et al., Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol*, 2009. **127**(5): p. 622-7.
80. Austeng, D., et al., Regional differences in screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks of gestation in Sweden - the EXPRESS study. *Acta Ophthalmol*, 2013.
81. Austeng, D., et al., Natural history of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol*, 2010. **128**(10): p. 1289-94.
82. Pfeiffer Mosesson, C.L., Catharina; Hök-Wikstrand, Margareta; Hård, Anna-Lena; Hellström, Ann, Reduced number of ROP screening examinations with the use of WINROP in infants with a GA>28 weeks at birth, T.S.C.f.P.O. Research, Editor. 2011, Göteborgs Universitet.
83. Eriksson, L., et al., Lung transplantation at the University of Lund 1990-1995. Analysis of the first 39 consecutive patients. *Scand Cardiovasc J*, 1998. **32**(1): p. 23-8.
84. Socialstyrelsen, Möjliga organdonatorer i Sverige 2012 - en sammanställning av dödsfall inom intensivvården. 2013: www.socialstyrelsen.se.
85. Ingemansson, R., et al., Clinical transplantation of initially rejected donor lungs after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg*, 2009. **87**(1): p. 255-60.
86. Cypel, M., et al., Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*, 2011. **364**(15): p. 1431-40.
87. Steen, S., et al., Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet*, 2001. **357**(9259): p. 825-9.
88. AB, V.M. How it works. 2013 [cited 2013 2013-12-16]; Available from: <http://www.vivoline.se/en/products/how-it-works/>.
89. Pego-Fernandes, P.M., et al., Ex vivo lung perfusion: early report of Brazilian experience. *Transplant Proc*, 2010. **42**(2): p. 440-3.
90. Wierup, P., et al., Ex vivo evaluation of nonacceptable donor lungs. *Ann Thorac Surg*, 2006. **81**(2): p. 460-6.
91. Bartłomiej, Z., et al., Original clinical science: Early outcomes of bilateral sequential single lung transplantation after ex-vivo lung evaluation and reconditioning. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2012. **31**: p. 274-281.
92. Menn, P., R. Leidl, and R. Holle, A lifetime Markov model for the economic evaluation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics*, 2012. **30**(9): p. 825-40.
93. Jansson, S.A., et al., Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest*, 2002. **122**(6): p. 1994-2002.
94. Socialstyrelsen, Statistikdatabas för dödsorsaker, Socialstyrelsen, Editor. 2014: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/dodsorsaker>.
95. riksförbund, H.-o.l., En rapport om KOL - den bortglömde folksjukdomen. 2009.

96. Bennerdt, K. *Lungtransplantation*. 2014 2014-01-09 11:10 [cited 2014 2014-01-14]; Available from: <http://www.transplantationscentrum.se/sv/SU/Omraden/5/Verksamheter/Transplantationscentrum/Patientinformation/Lungtransplantation/>.
97. Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård, S. *Lungtransplantation ett alternativ för IVA patienter?* 2013 [cited 2014 2014-01-17]; Available from: <http://sfai.se/files/Lungtransplantation%20IS%20.pdf>.
98. Studer, S.M., et al., *Lung transplant outcomes: a review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost-effectiveness*. Eur Respir J, 2004. **24**(4): p. 674-85.
99. Karlsson, Å., *KPP fördjupad information för den extra intresserade*, S.K.o.L. (SKL), Editor. 2013: www.skl.se.
100. Anyanwu, A.C., et al., *Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool*. Thorax, 2001. **56**(3): p. 218-22.
101. Al, M.J., et al., *Cost-effectiveness of lung transplantation in The Netherlands: a scenario analysis*. Chest, 1998. **113**(1): p. 124-30.
102. Vasiliadis, H.M., et al., *A cost-effectiveness and cost-utility study of lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(9): p. 1275-83.
103. Vermuelen, K.M., et al., *Long-term health-related quality of life after lung transplantation: different predictors for different dimensions*. J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(2): p. 188-93.
104. van Den, B.J., et al., *Bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation and health-related quality of life*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(6): p. 1937-41.
105. Stavem, K., et al., *Health-related quality of life in lung transplant candidates and recipients*. Respiration, 2000. **67**(2): p. 159-65.
106. Lanuza, D.M., et al., *Prospective study of functional status and quality of life before and after lung transplantation*. Chest, 2000. **118**(1): p. 115-22.
107. Singer, L.G., *Cost-effectiveness and quality of life: benefits of lung transplantation*. Respir Care Clin N Am, 2004. **10**(4): p. 449-57, v.
108. Anyanwu, A.C., et al., *An economic evaluation of lung transplantation*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2002. **123**(3): p. 411-420.

VINNOVAs publikationer

Juli 2014

För mer info eller för tidigare utgivna publikationer se VINNOVA.SE

VINNOVA Analys VA 2014:

- 01 Resultat från 18 VINN Excellence Center redovisade 2012 - Sammanställning av enkätresultaten. För engelsk version se VA 2014:02. (Finns endast som PDF)
- 02 Results from 18 VINN Excellence Centres reported in 2012 - Compilation of the survey results. För svensk version se VA 2014:01. (Finns endast som PDF)
- 03 Global trends with local effects - The Swedish Life Science Industry 1998-2012
- 04 Årsbok 2013 - Svenskt deltagande i europeiska program för forskning och innovation. (Finns endast som PDF)
- 05 Innovations and new technology - what is the role of research? Implications for public policy. (För svensk version se VA 2013:13)
- 06 Hälsoekonomisk effektanalys - av forskning inom programmet Innovationer för framtidens hälsa

VA 2013:

- 01 Chemical Industry Companies in Sweden
- 02 Metallindustrin i Sverige 2007 - 2011
- 03 Eco-innovative Measures in large Swedish Companies - An inventory based on company reports
- 04 Gamla möjligheter - Tillväxten på den globala marknaden för hälso- och sjukvård till äldre
- 05 Rörliga och kopplade - Mobila produktionssystem integreras
- 06 Företag inom miljötekniksektorn 2007-2011
- 07 Företag inom informations- och kommunikationsteknik i Sverige 2007 - 2011
- 08 Snabbare Cash - Effektiv kontanthantering är en tillväxtmarknad
- 09 Den svenska maritima näringen - 2007 - 2011
- 10 Long Term Industrial Impacts of the Swedish Competence Centres
- 11 Summary - Long Term Industrial Impacts of the Swedish Competence Centres. (Kortversion av VA 2013:10)
- 12 Företag inom svensk gruv- och mineralindustri 2007-2011
- 13 Innovationer och ny teknik - Vilken roll spelar forskningen. (För engelsk version se VA 2014:05)
- 14 Företag i energibranschen i Sverige - 2007-2011

- 15 Sveriges deltagande i sjunde ramprogrammet för forskning och teknisk utveckling (FP7) - Lägesrapport 2007-2012. (Finns endast som PDF)
- 16 FP7 and Horizon 2020. (Finns endast som PDF)

VA 2012:

- 01 Impact of innovation policy - Lessons from VINNOVA's impact studies. (För svensk version se VA 2011:10)
- 02 Lösningar på lager - Energilagringstekniken och framtidens hållbara energiförsörjning
- 03 Friska system - eHälsa som lösning på hälso- och sjukvårdens utmaningar
- 04 Utan nät - Batterimarknadens utvecklingsmöjligheter och framtida tillväxt
- 05 Sveriges deltagande i sjunde ramprogrammet för forskning och teknisk utveckling (FP7) - Lägesrapport 2007 - 2011. (Finns endast som PDF)
- 06 Företag inom fordonsindustrin - Nationella, regionala och sektoriella klusterprofiler som underlag för analys- och strategiarbete
- 07 Svensk Life Science industri efter AstraZenecas nedskärningar. (Finns endast som PDF)
- 08 EUREKA Impact Evaluation - Effects of Swedish participation in EUREKA projects
- 09 Uppföljning avseende svenskt deltagande i Eurostars. För engelsk version se VA 2012:10. (Finns endast som PDF)
- 10 Follow-Up of Swedish Participation in Eurostars. För svensk version se VA 2012:09. (Finns endast som PDF)

VINNOVA Information VI 2014:

- 01 Tjänsteinnovationer 2007. (Finns endast som PDF)
- 02 Innovationer som gör skillnad - en tidning om innovationer inom offentliga verksamheter
- 03 Årsredovisning 2013
- 04 VINNVÄXT - A programme renewing and moving Sweden ahead
- 05 Insatser för innovationer inom Hälsa
- 07 VINNOVA - Sveriges innovationsmyndighet
- 08 Visualisering - inom akademi, näringsliv och offentlig sektor
- 09 Projektkatalog Visualisering - inom akademi, näringsliv och offentlig sektor

VI 2013:

- 01 Branschforskningsprogrammet för skogs- & träindustrin - Projektkatalog 2013
- 02 Destination Innovation - Inspiration, fakta och tips från Ungas Innovationskraft
- 03 Inspirationskatalog - Trygghetsbostäder för äldre
- 04 Challenge-Driven Innovation - Societal challenges as a driving force for increased growth. (För svensk version se VI 2012:16)
- 05 UTGÅR, ersätts av VI 2013:14
- 06 Årsredovisning 2012
- 07 Trygghetsbostäder för äldre - en kartläggning. (Finns endast som PDF)
- 08 Äldre entreprenörer med sociala innovationer för äldre - en pilotstudie kring en inkubatorverksamhet för äldre. (Finns endast som PDF)
- 09 Fixartjänster i Sveriges kommuner - Kartläggning och samhällsekonomisk analys. (För kortversion se VINNOVA Information VI 2013:10)
- 10 Sammanfattning Fixartjänster i Sveriges kommuner - Kartläggning. (Kortversion av VINNOVA Information VI 2013:09)
- 11 New Paths to Innovation - VINNOVA Sweden's innovation agency
- 12 UTGÅR, ersätts av VI 2013:19
- 13 När företag och universitet forskar tillsammans - Långsiktiga industriella effekter av svenska kompetenscentrum
- 14 Innovationer på beställning - en möjlighet till förnyelse och utveckling. UTGÅR
- 15Handledning - för insatser riktade mot tjänsteverksamheter och tjänsteinnovation
- 16 UTGÅR, ersätts av VI 2013:22

- 17 Innovationer på beställning - tidning pm att efterfråga innovationer i offentlig sektor
- 18 Din kontakt i EU:s forsknings- och innovationsprogram
- 19 Arbetar du inom offentlig sektor och brinner för innovationsfrågor? - VINNOVA är Sveriges innovationsmyndighet och arbetar för att offentlig sektor ska vara drivkraft för utveckling och användning av innovationer
- 20 Programöversikt 2014 - Stöd till forskning och innovation
- 21 OECDs utvärdering av Sveriges innovationspolitik - En sammanställning av OECDs analys och rekommendationer.
- 22 Att efterfråga innovation - Tankesätt och processer

VI 2012:

- 02 Så blir Sverige attraktivare genom forskning och innovation - VINNOVAs förslag för ökad konkurrenskraft och hållbar tillväxt till regeringens forsknings- och innovationsproposition
- 03 Idékatalog - Sociala innovationer för äldre
- 04 UTGÅR, ersätts VI 2013:05
- 05 Årsredovisning 2011
- 06 UTGÅR, ersätts av VI 2012:15
- 07 UTGÅR, ersätts av VI 2013:18
- 08 Uppdrag att stärka det svensk-kinesiska forsknings- och innovationssamarbetet. (Finns endast som PDF)
- 09 Projektkatalog eTjänster. Slutkonferens - summering och reflektioner
- 10 Hållbara produktionsstrategier samt Tillverkning i ständig förändring - Projektkatalog 2012
- 11 VINNVÄXT
- 12 Effekter av innovationspolitik - Tillbakablickar och framtidsperspektiv
- 13 Banbrytande IKT - Projektkatalog
- 14 Smartare, snabbare, konvergerande lösningar - Projektkatalog inom området IT och Data/Telekommunikation i programmet Framtidens kommunikation
- 15 Fordonsstrategisk forskning och innovation för framtidens fordon och transporter
- 16 Utmaningsdriven innovation - Samhällsutmaningar som drivkraft för starkt tillväxt. (För engelsk version se VI 2013:04)
- 17Handledning för insatser riktade mot tjänsteverksamheter och tjänsteinnovation. (Finns endast som PDF)

VINNOVA Rapport

VR 2014:

- 01 Vägar till välfärdsinnovation - Hur ersättningsmodeller och impact bonds kan stimulera nytänkande och innovation i offentlig verksamhet
- 02 Jämställdhet på köpet? - Marknadsfeminism, innovation och normkritik
- 03 Googlemodellen - Företagsledning för kontinuerlig innovation i en föränderlig värld
- 04 Öppna data 2014 - Nulägesanalys. (Finns endast som PDF)
- 05 Institute Excellence Centres - IEC -En utvärdering av programmet

VR 2013:

- 01 Från eldsjälssdrivna innovationer till innovativa organisationer - Hur utvecklar vi innovationskraften i offentlig verksamhet?
- 02 Second International Evaluation of the Berzeli Centra Programme
- 03 Uppfinningars betydelse för Sverige - Hur kan den svenska innovationskraften utvecklas och tas tillvara bättre?
- 04 Innovationsslussar inom hälso- och sjukvården - Halvtidsutvärdering
- 05 Utvärdering av branschforskningsprogrammen för läkemedel, bioteknik och medicinteknik
- 06 Vad ska man ha ett land till? - Matchning av bösättning, arbete och produktion för tillväxt
- 07 Diffusion of Organisational Innovations - Learning from selected programmes
- 08 Second Evaluation of VINN Excellence Centres - BiMaC Innovation, BIOMATCELL, CESC, Chase, ECO2, Faste, FunMat, GigaHertz, HELIX, Hero-m, iPACK, Mobile Life, ProNova, SAMOT, SuMo & Wingquist. (Finns endast som PDF)
- 09 Förkommersiell upphandling - En handbok för att genomföra FoU-upphandlingar
- 10 Innovativa kommuner - Sammanfattning av lärdomar från åtta kommuner och relevant forskning
- 11 Design av offentliga tjänster - En förstudie av designbaserade ansatser. (Finns endast som PDF)
- 12 Erfarenheter av EU:s samarbetsprogram - JTI-IKT (ARTEMIS och ENIAC). (Finns endast som PDF)

VR 2012:

- 01 Utvärdering av Strategiskt gruvforskningsprogram - Evaluation of the Swedish National Research Programme for the Mining Industry
- 02 Innovationsledning och kreativitet i svenska företag

- 03 Utvärdering av Strategiskt stålforskningsprogram för Sverige - Evaluation of the Swedish National Research Programme for the Steel Industry
- 04 Utvärdering av Branschforskningsprogram för IT & Telekom - Evaluation of the Swedish National Research Programme for IT and Telecom
- 05 Metautvärdering av svenska branschforskningsprogram - Meta-evaluation of Swedish Sectoral Research Programmes
- 06 Utvärdering av kollektivtrafikens kunskapslyft. (Finns endast som PDF)
- 07 Mobilisering för innovation - Studie baserad på diskussioner med 10 koncernledare i ledande svenska företag. (Finns endast som PDF)
- 08 Promoting Innovation - Policies, Practices and Procedures
- 09 Bygginnovationers förutsättningar och effekter
- 10 Den innovativa vården
- 11 Framtidens personresor - Slutrapport. Dokumentation från slutkonferens hösten 2011 för programmet Framtidens personresor
- 12 Den kompetenta arbetsplatsen
- 13 Effekttutvärdering av Produktionslyftet - Fas 1: 2007-2010. (Finns endast som PDF)

Miljö - allas ansvar

Privatpersoner, företag och myndigheter
- alla behöver samverka för en bättre framtida miljö.

E-Print i i samarbete med VINNOVA,
tar ansvar för en miljövänlig trycksaksproduktion.

Gemensamt nyttjar vi modern produktionsteknik och miljövänliga
insatsvaror i vår strävan att minimera miljöpåverkan.

Vårt miljöarbete har hög prioritet och utvecklas kontinuerligt.



VINNOVA stärker Sveriges innovationskraft

POST: VINNOVA SE-101 58 Stockholm BESÖK: Mäster Samuelsgatan 56
+46 (0)8 473 3000 VINNOVA@VINNOVA.SE VINNOVA.SE